Mäßiger Alpha-1-Antitrypsin-Mangel im Serum und chronisch obstruktive Lungenerkrankung unter Berücksichtigung inhalativer Noxen am Arbeitsplatz

Bernhard Liedl

1981

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Aus dem Institut und der Poliklinik für Arbeitsmedizin der
Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. G. FRUHMANN

Mäßiger Alpha-1-Antitrypsin-Mangel im Serum und chronisch obstruktive Lungenerkrankung unter Berücksichtigung inhalativer Noxen am Arbeitsplatz

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Bernhard Liedl
aus
Erbendorf
1981

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. G. Fruhmann

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 29. Januar 1981

UNIV. LEIDEN BIBL.

Herzlich danken möchte ich Herrn Prof. Dr. med. G. Fruhmann für die Überlassung des Dissertationsthemas und die Arbeitsmöglichkeiten, die mir großzügig angeboten wurden, ihm und seinen Mitarbeitern für die freundlichen Ratschläge während der Erstellung dieser Arbeit.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546818_0058

Meinen Eltern

I n h a l t s v e r z e i c h n i s :

1. Einleitung: 4

2. Methodik und Auswahl der Kollektive: 7

2.1. Totale Trypsin-Hemmkapazität des Serums 7

2.2. Phänotypisierung 12

2.3. Kollektiv von Arbeitern einer Maschinenfabrik mit Gießerei 13

2.4. Patienten einer pulmonologischen Abteilung 17

2.5. Statistische Berechnungen 17

3. Ergebnisse: 18

3.1. Kollektiv von 776 Arbeitern einer Maschinenfabrik 18

3.1.1. Abgrenzung einer Gruppe von Arbeitern mit mäßigem Alpha-1-Antitrypsin-Mangel, teilweise durch Phänotypisierung 18

3.1.2. Häufigkeit des mäßigen A-1-AT-Mangels 21

3.1.2.1. bei unterschiedlichem Alter 21

3.1.2.2. bei unterschiedlicher Rauchgewohnheit 22

3.1.2.3. bei unterschiedlicher Staubbelastung 22

3.1.3. Mäßiger A-1-AT-Mangel und chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Querschnittsbetrachtung) 25

3.1.3.1. die Häufigkeit des mäßigen A-1-AT-Mangels bei unterschiedlichen Bronchitis-Typen 25

3.1.3.2. Häufigkeit der Bronchitis-Typen 1-3 bei Probanden mit mäßigem A-1-AT-Mangel und bei solchen mit normalem A-1-AT 26

- Alter als Einflußgröße 27
- Rauchen als Einflußgröße 29
- Staubbelastung als Einflußgröße 32

3.1.4. Längsschnittbetrachtung 35

3.1.5. Betrachtung der gesicherten Phänotypen mit mäßigem A-1-AT-Mangel 36

3.2. Kollektiv von Patienten einer pulmonologischen Abteilung 38

4. Diskussion: 39

4.1. Allgemeine Methodenkritik 39

4.1.1. Abgrenzung des mäßiggradigen gegenüber dem hochgradigen A-1-AT-Mangel 40

4.1.2. Abgrenzung des mäßigen A-1-AT-Mangels gegenüber normalwertigem A-1-AT 41

4.2. Häufigkeit des mäßigen A-1-AT-Mangels 43

4.3. Selbstselektion beim Arbeiterkollektiv der Maschinenfabrik? 44

4.4. Mäßiger A-1-AT-Mangel und chronisch obstruktive Lungenerkrankungen 46

4.4.1. Häufigkeit der chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen bei Probanden mit mäßigem A-1-AT-Mangel 46

- Erstuntersuchung bei den Arbeitern der Maschinenfabrik 46
- Zweituntersuchung bei der Arbeitern der Maschinenfabrik (Längsschnittbetrachtung) 48

4.4.2. Häufigkeit des mäßigen A-1-AT-Mangels bei Probanden mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen 51

- Kollektiv von 776 Arbeitern einer Maschinenfabrik 51

- Kollektiv von 57 Patienten mit Asthma, Emphysem oder chronischer Bronchitis einer pulmonologischen Abteilung 51

4.4.3. Zur Bedeutung inhalativer Noxen beim mäßigen A-1-AT-Mangel 54

5. Zusammenfassung: 55

6. Literaturverzeichnis: 57

Lebenslauf

1. Einleitung:

Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen haben eine multifaktorielle Genese (26, 28). Als exogene Faktoren werden das Tabakrauchen, rezidivierende Infekte, Antigene sowie die berufliche Exposition gegenüber Staub, Dämpfen und Gasen diskutiert (13, 28, 30). Man nimmt auch eine hereditärkonstitutionelle Disposition an, über die im einzelnen allerdings noch wenig bekannt ist (44, 59).

1963 entdeckten Laurell und Eriksson (61) den genetisch determinierten hochgradigen Alpha-1-Antitrypsinmangel und auch den Zusammenhang zwischen dieser Defektproteinopathie und der Entwicklung eines Lungenemphysems (15). Dieses Thema wurde daraufhin Gegenstand umfangreicher Untersuchungen (57).

Alpha-1-Antitrypsin (= A-1-AT) ist ein Glykoprotein im menschlichen Serum (105), das mehrere Proteasen zu hemmen vermag: Trypsin, Chymotrypsin, Elastase, Kollagenase, Plasmin, Thrombin, Kallikrein, Plasma-Thromboplastin Antecedent, auch einige leukozytäre Proteasen (41, 57, 89). Der Gedanke liegt nahe, die Ursache für die Entstehung des Lungenemphysems beim A-1-AT-Mangel in einem fehlenden Schutz des Lungengewebes vor Proteasen, insbesondere der leukozytären Elastase zu sehen, wofür es auch eine Reihe tierexperimenteller Hinweise gibt (53, 75). Das Alpha-1-Antitrypsin erwies sich als vielgestaltiges Protein. Mit Hilfe der sauren Stärkegelelektrophorese, kombiniert mit gekreuzter Antigen-Antikörper-Elektrophorese (23), aber auch mit anderen Verfahren wie der Elektrophorese auf Agarose, auf Agarose-Polyacrylamid-Gel,

der Immunofixationselektrophorese und in letzter Zeit vor allem mittels der Isoelektrofokussierung (34, 65) können eine Vielzahl von Phänotypen unterschieden werden. Hypothetisch wird dieser Polymorphismus durch die Existenz multipler kodominanter Allele an einem einzigen Genort erklärt. Man spricht vom Protease-Inhibitor-(Pi)-System (19). Einige Allele führen zu erniedrigten A-1-AT-Spiegeln im Serum: Pi-Z, Pi-S, Pi-Null (111), Pi-M_{Duarte} (76) bzw. Pi-M_{Malton} (11), Pi-M_{Rouen} (78). Außerdem nimmt man bei den seltenen Allelen Pi-P und Pi-W an, daß sie mit etwas niedrigeren Konzentrationen an A-1-AT im Serum einhergehen als Pi-M, das sich in mehr als 90 % der untersuchten Seren findet und normale A-1-AT-Spiegel im homozygoten Zustand bewirkt (23).

Die Höhe des Alpha-1-Antitrypsin-Spiegels kann quantitativ mit immunologischen Methoden wie z. B. mit der radialen Immunodiffusion (77) oder der Elektroimmunodiffusion (62) und enzymatisch durch Bestimmung der totalen Trypsin-Hemmkapazität des Serums (16, 27, 68) oder durch Bestimmung der Elastase-Hemmkapazität des Serums (99) ermittelt werden.

Schon bald galt der Zusammenhang zwischen dem hochgradigen Alpha-1-Antitrypsinmangel, der hauptsächlich bei Pi-Z-Phänotypen gefunden wurde, und chronischen, meist obstruktiven Lungenerkrankungen als gesichert (29, 57). Als typisch stellte sich ein panazinöses Emphysem heraus, das am ausgeprägtesten in den unteren Lungenabschnitten erscheint. Charakteristisch ist auch ein früher Beginn der Erkrankung (16). Darüberhinaus wurde bei Probanden mit dieser Defektproteinopathie häufig die Entwicklung einer frühkindlichen Leber-

zirrhose beobachtet (25, 108).

Nicht so eindeutig ist dagegen, ob der mittelgradige A-1-AT-Mangel, der bei den Pi-MZ- und Pi-MS-Phänotypen anzunehmen ist, vor allem unter der zusätzlichen Einwirkung exogener Noxen, die Entwicklung chronisch obstruktiver Lungenerkrankungen begünstigt. Nach wie vor bestehen in der Literatur kontroverse Meinungen darüber (7, 9, 12, 42, 52, 60, 88, 100).

In dieser Arbeit werden staubbelastete Arbeiter einer Maschinenfabrik mit Gießerei im Hinblick darauf untersucht, ob der mäßige A-1-AT-Mangel als Risikofaktor innerhalb der multifaktoriellen Genese der chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen eine Rolle spielt.

Die Abtrennung einer Gruppe von Arbeitern mit mäßigem A-1-AT-Mangel erfolgt mit Hilfe der Bestimmung der Trypsin-Hemmkapazität des Serums. Als zusätzliche Einflußfaktoren werden Alter, Staubbelastung am Arbeitsplatz und Rauchgewohnheiten betrachtet.

Außerdem werden Patienten einer pulmonologischen Abteilung untersucht, mit dem Ziel, weitere Anhaltspunkte über den Zusammenhang zwischen der Trypsin-Hemmkapazität des Serums und broncho-pulmonalen Erkrankungen zu erhalten.

2. Methodik und Auswahl der Kollektive:

2.1. Totale Trypsin-Hemmkapazität des Serums:

Die totale Trypsin-Hemmkapazität des Serums bestimmten wir nach der Methode von Fritz et al. (27).

Inhibitoreinheit:
Angegeben wird die Trypsin-Hemmkapazität des Serums in IU/L. Die Inhibitoreinheit (IU) wurde von Trautschold (115) in Anlehnung an die internationale Enzymeinheit (U) definiert: 1 Inhibitoreinheit (1 IU) hemmt unter Standardbedingungen die Aktivität von 2 Enzymeinheiten (2 Units) zu 50 %, d. h. reduziert den Substratumsatz um 1 µMol/min. Diese Einheit ist vom Reinheitsgrad des Trypsins unabhängig im Gegensatz zu der häufig gebrauchten Einheit "mg Trypsin, gehemmt durch 1 mL Serum" (Zum Vergleich der beiden Einheiten sei angegeben, daß nach Trautschold (115) 1 IU/L ungefähr 1000 mg/mL entspricht.).

Prinzip:
Trypsin hydrolisiert Benzoyl-DL-arginin-p-nitranilid. Das dabei pro Zeiteinheit freigesetzte p-Nitroanilin bewirkt eine Extinktionszunahme im Testsystem, aus der sich die Trypsinaktivität errechnen läßt. Nach Zugabe der Proben ergibt sich bei Vorhandensein von Inhibitor im Serum eine geringere Trypsinaktivität.

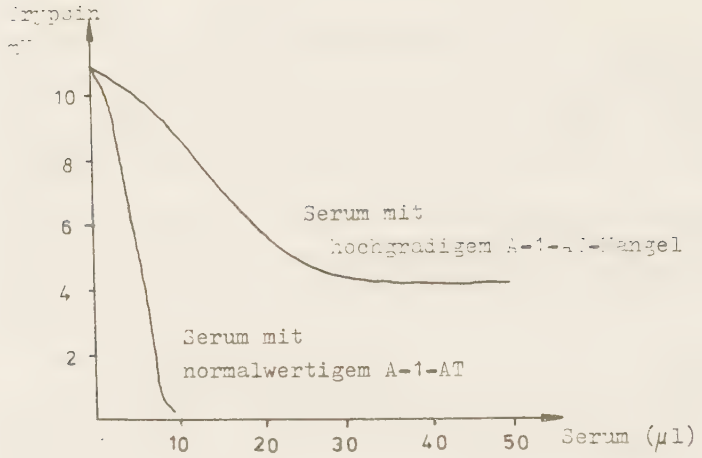

Abb. 1: Titration von Trypsin mit einem Normalserum und einem A-1-AT-Mangelserum (aus 29).

Berücksichtigt werden muß der unterschiedliche Verlauf der Titration von Trypsin mit Serum bei normalem A-1-AT-Spiegel und hochgradig erniedrigtem A-1-AT-Spiegel (Abb. 1): Zunehmende Mengen eines Normalserums ergeben eine ungefähr linear ansteigende Hemmung des Trypsins. Die Linearität ist dabei fast bis zur völligen Inaktivität vorhanden. Anders bei A-1-AT-Mangel: Bei ansteigender Serummenge wird eine zunehmende Inhibition registriert, bis bei etwa 60 % Hemmung keine weitere Inaktivierung zu erreichen ist. Dieses Phänomen wird wohl von dem Alpha-2-Makroglobulin bewirkt. Es bindet Trypsin, ohne dessen esterolytische Fähigkeiten zu beeinflussen (4, 16).

Wie schon von anderen Autoren vorgeschlagen (16), hat man bei der Bestimmung der Hemmkapazität eines Normalserums darauf zu achten, daß kein höherer Inhibitionsgrad als 70 % vorliegt. Hingegen darf bei A-1-AT-Mangel im Testansatz keine höhere

Hemmung als 50 % resultieren.

Verwendete Reagentien:

Kristallinisches Trypsin, gefriergetrocknet, stabilisiert (Novo-Industrie)

Triäthanolamin-hydrochlorid (Serva)

Salzsäure 0,0025 N

Benzoyl-DL-arginin-p-nitranilid, Hydrochlorid, kristallisiert (Boehringer Mannheim)

Natronlauge 2 N

Herstellung der Stammlösungen:

I. Triäthanolaminpuffer (TRA); 0,2 M, pH 7,8:

37,2 g TRA lassen sich in etwa 900 mL aqua bidestillata lösen. Nach der Einstellung des pH-Wertes mit Natronlauge auf den Wert 7,8 kann auf 1000 mL mit aqua bidestillata aufgefüllt werden.

II. Substratlösung (2,2 mM):

100 mg Benzoyl-DL-arginin-p-nitranilid werden in 100 mL Wasser durch Erwärmen (bis ca. 95° C) gelöst.

III. Trypsinlösung (0,1 mg Protein/mL 0,0025 N HCl):

Jeweils 2 mg Trypsin kommen in 20 mL 0,0025 N HCl zur Lösung.

Messung:

Zur photometrischen Messung dient der Meßstrahl des verwendeten Spektralphotometers mit der Wellenlänge 405 nm. Die Küvetten haben die übliche Schichtdicke von 1 cm, das Testvolumen beträgt 3 mL. Die Standardtemperatur von 25° C wird

durch einen angeschlossenen Thermostaten gewährleistet. Die Temperatur der Puffer- und Substratlösung beträgt 25° C. Die Trypsinlösung bleibt während einer Versuchsreihe im Eiswasser gekühlt.

Die Pipettierfolge ergibt sich anhand folgender Tabelle:

	Trypsinvergleichsansatz	Hemmansatz
Trypsinlösung	0,100 ml	0,100 ml
TRA-Pufferlösung	1,900 ml	1,900 - x ml
Serumverdünnung	-	x ml
mischen, mindestens 3 min lang inkubieren		
Substratlösung	1,000 ml	1,000 ml
mischen, etwa 5 min lang ließen wir die Extinktionsänderung mittels eines Schreibers aufzeichnen.		

Tab. 1

Die verwendete Serummenge richtete sich nach der Höhe der Trypsin-Hemmkapazität. Bei normalen Seren sollte im Testansatz eine Hemmung des Trypsins im Bereich zwischen 30 und 70 % bestehen. Bei hochgradigem A-1-AT-Mangel dürfte keine stärkere Inaktivierung des Trypsins als 50 % auftreten. Die Menge Serum, die wir in den Ansatz pipettierten, konnte durch unterschiedliche Verdünnung (mit Triäthanolaminpufferlösung) oder/und durch unterschiedliche Menge einer Serumverdünnung variiert werden. In der Regel verwendeten wir zunächst x = 0,05 mL der Serumverdünnung 1 : 12,5.

Berechnung:

Sind die Extinktionsänderungen pro Minute im Trypsinvergleichsansatz $(\Delta E/min)_{Tr}$ und im Hemmansatz $(\Delta E/min)_{H}$ bestimmt, läßt sich die Trypsin-Hemmkapazität des Serums (siehe Definition) berechnen, abgeleitet von der Gleichung für die Extinktion:

$E = \varepsilon \times c \times d$, wobei ε = Extinktionskoeffizient

c = Konzentration des p-Nitroanilin in µMol/mL

d = Schichtdicke der Küvette in cm

Der mikromolare Extinktionskoeffizient beträgt nach Trautschold (15) bei 405 nm $\varepsilon_{405\ nm} = 9{,}95\ \frac{cm^3}{\mu Mol \times cm}$, d = 1 cm.

Es ergibt sich: $\frac{(\Delta E/min)_{Tr} - (\Delta E/min)_{H}}{\varepsilon \times d \times 1/1000} \times 3 \times K\ (IU/L)$

K ist der Verdünnungsfaktor, der sich aus der Verdünnung der verwendeten Menge Serum pro mL Testansatz ergibt. Die Verdünnung im 3 mL-Ansatz wurde durch den Faktor 3 korrigiert.

Vereinfacht ergibt sich für die Rechnung:

$$\frac{(\Delta E/min)_{Tr} - (\Delta E/min)_{H}}{0{,}00332} \times K\ (IU/L)$$

Bei der am häufigsten verwendeten Menge x = 0,05 mL der Serumverdünnung 1 : 12,5 beträgt K = 250.

Präzision:

Nach Fritz et al. (27) liegt die methodisch bedingte Fehlerbreite pro Einzelmessung nach kurzer Einarbeitungszeit unter $\pm$ 5 %. Wir arbeiteten mit einem Variationskoeffizienten von $\pm$ 3,5 %.

2.2. Phänotypisierung:

In einzelnen Fällen konnte eine Phänotypisierung mittels Isoelektrofokussierung durchgeführt werden.[+])
In einem elektrischen Feld wandert das Serum auf Polyacrylamid-Gel mit einem pH-Gradienten von 3,5 bis 5.
Die einzelnen Komponenten des Proteins A-1-AT werden in Abhängigkeit von ihrem isoelektrischen Punkt getrennt und ergeben charakteristische Bandenmuster, die einzelnen Phänotypen entsprechen.

[+]) Herrn Prof. Cleve und Herrn Genz, Institut für Anthropologie und Humangenetik der Universität München, danken wir für die Phänotypisierung einiger Seren.

2.3. Kollektiv von Arbeitern einer Maschinenfabrik mit Gießerei

Im Rahmen eines Schwerpunktprogramms der Deutschen Forschungsgemeinschaft erfolgte im Zeitraum von Juni 1966 bis Juli 1969 eine Reihenuntersuchung an 1501 männlichen Probanden (Arbeiter und Angestellte), die in einer Maschinenfabrik mit Gießerei (Grau- und Stahlguß) in einem Vorort von München beschäftigt waren (Erstuntersuchung). Ziel dieser Untersuchungen war, festzustellen, inwiefern inhalative Noxen, insbesondere Staub, zur Entstehung oder zur Verschlimmerung einer chronischen Bronchitis beitragen (30). Von Juli 1972 bis März 1977 fand eine Zweituntersuchung statt, um eine Längsschnittstudie zu erstellen. 1221 Probanden nahmen daran teil.
Von 776 Probanden, die in der Zeit vom 22. 10. 1973 bis 29. 11. 1976 zu dieser Nachuntersuchung erschienen, wurden die totalen Trypsin-Hemmkapazitäten des Serums bestimmt und die Ergebnisse einer statistischen Auswertung unterzogen. Bei einigen Personen mit erniedrigten Hemmwerten erfolgte eine Kontrollmessung in einer später erhaltenen Blutprobe.
Die Befunde der Erstuntersuchung, teilweise auch jene der Zweituntersuchung wurden ausgewertet.

Altersverteilung:
Bezogen auf den Zeitpunkt der Erstuntersuchung waren die Arbeiter zwischen 17 und 72 Jahre alt. Das durchschnittliche Alter betrug 39,9 Jahre. Abb. 2 zeigt die Verteilung über den gesamten Bereich.

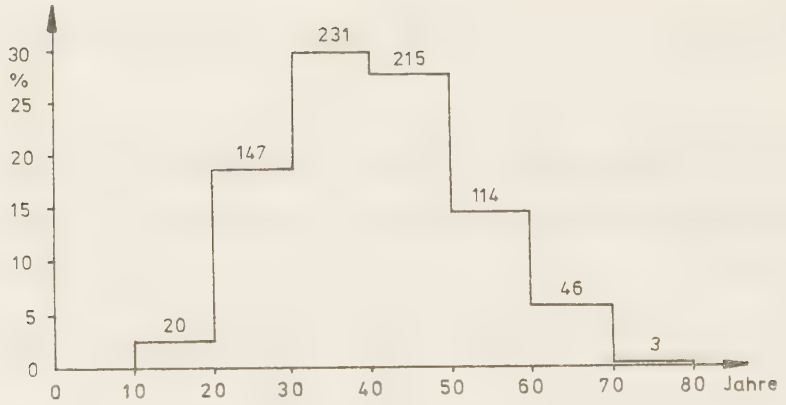

Abb. 2: Altersverteilung von 776 Arbeitern einer Maschinenfabrik (Erstuntersuchung). Über den Säulen ist die Zahl der Probanden in der entsprechenden Untergruppe angegeben.

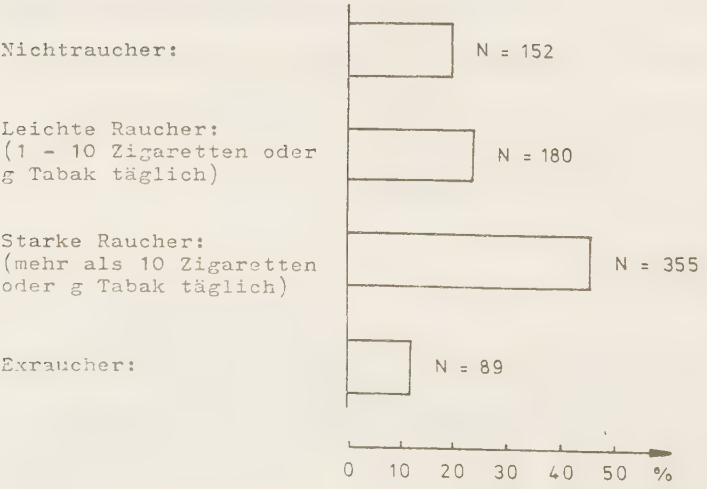

Abb. 3: Rauchgewohnheiten von 776 Arbeitern der Maschinenfabrik (ermittelt bei der Erstuntersuchung).

Rauchgewohnheiten:

Die Daten in den standardisierten Anamnesebögen (13) ließen die Probanden in Gruppen mit unterschiedlicher Rauchgewohnheit einordnen. Abb. 3 zeigt die Einteilungskriterien und die Häufigkeiten von Nichtrauchern, leichten Rauchern, starken Rauchern und Exrauchern.

Staubbelastung:

Bei der Beurteilung der Staubbelastung zogen wir Staubsummenwerte heran, welche das Produkt aus der Staubkategorie und der Expositionsdauer in Jahren darstellen. Die Staub-

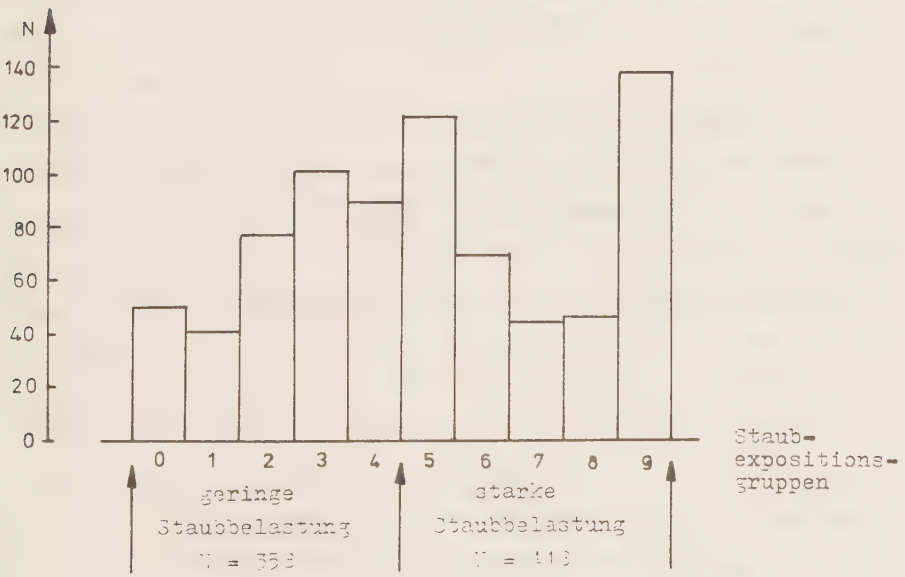

Abb. 4: Zahlenmäßige Verteilung der 776 Arbeiter auf die 10 unterschiedlichen Staubexpositionsgruppen. Einteilung in eine Gruppe mit geringer und in eine Gruppe mit starker Staubbelastung.

kategorie gibt die Staubintensität am Arbeitsplatz an. Ein erfahrener Sicherheitsingenieur unterteilte die Arbeitsplätze durch Schätzung der Staubverhältnisse in 4 Staubkategorien (0 - 1 - 2 - 3). Eine Relevanz wurde nachträglich bestätigt und präzisiert (13, 30).
Anhand der Staubsummenwerte bildeten wir zunächst zehn Staubexpositionsgruppen. Die Häufigkeitsverteilung zeigt Abb. 4. Für die spätere Auswertung wurde nur zwischen Probanden mit geringer und starker Staubbelastung unterschieden. Zum Vergleich sei erwähnt, daß starke Staubbelastung (in dieser Arbeit) der Expositionsgruppe III bei Fruhmann et al. (30) entspricht, während die geringe Staubbelastung den Expositionsgruppen I und II gleichgesetzt wurde.

Diagnose "Chronisch obstruktive Lungenerkrankung":
Die Diagnose "Chronisch obstruktive Lungenerkrankung" stellten wir mit Hilfe der Ausgänge des kombinierten Entscheidungsbaums der Studie (58). Dieser entsteht durch die Verknüpfung der Ausgänge des Entscheidungsbaums für anamnestisch-klinische Hinweise auf eine bronchiale Reaktion und der Ausgänge des Entscheidungsbaums für funktionsanalytische Hinweise auf eine obstruktive Ventilationsstörung (58). Es ergeben sich 4 Typen (0 - 1 - 2 - 3). Typ 0 bedeutet dabei das Fehlen eines Hinweises auf Beeinträchtigung des Atmungssystems, Typ 3 das Vorliegen mehrerer Hinweise. Die Typen 1 und 2 stellen die fraglichen Fälle dar.

2.4. Patienten einer pulmonologischen Abteilung:

Von 57 Patienten der pulmonologischen Abteilung des Klinikums Großhadern nahmen wir Blut ab und bestimmten die Trypsin-Hemmkapazität des Serums (39 Männer, 18 Frauen, Durchschnittsalter 45,9 Jahre).
Alle Patienten litten an chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen.

2.5. Statistische Berechnungen:

Die Signifikanz unterschiedlicher Häufigkeiten bestimmten wir mit dem Vierfelder-χ^2- Test, in einigen Fällen - bei sehr schwach besetzten Vierfeldertafeln - an Hand von Tabellen nach dem Fisher-Test (98). Die Alternativhypothese, daß nämlich der mäßige A-1-AT-Mangel zu einer Beeinträchtigung des Atmungssystems führt, gestattet nur eine sinnvolle, einseitige Fragestellung.
Signifikante Unterschiede werden mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von höchstens $p < 0,05$ angegeben.

3. Ergebnisse:

3.1. Kollektiv von 776 Arbeitern einer Maschinenfabrik

3.1.1. Abgrenzung einer Gruppe von Arbeitern mit mäßigem Alpha-1-Antitrypsinmangel, teilweise durch Phänotypisierung

Die Bestimmung der totalen Trypsin-Hemmkapazität des Serums bei den Beschäftigten der Maschinenfabrik ergab Werte zwischen 300 IU/L und 1900 IU/L. Der Mittelwert betrug 1026,5 IU/L, die dazugehörige Standardabweichung 225,6 IU/L. Die Verteilung zeigt Abb. 5:

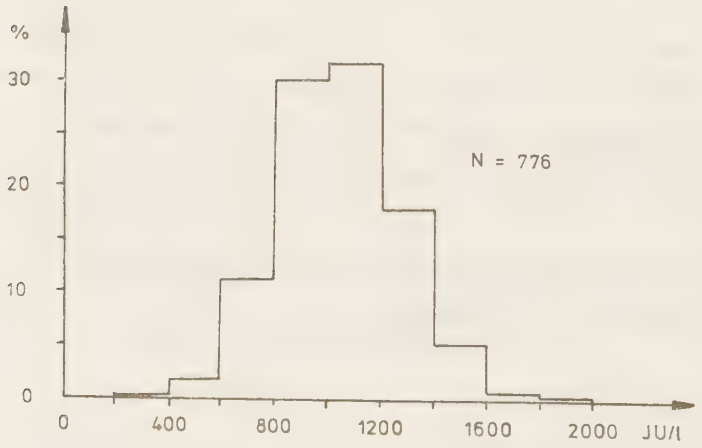

Abb. 5: Häufigkeit von Probanden mit unterschiedlichen Trypsin-Hemmkapazitäten des Serums

Zunächst soll eine Gruppe mit mäßiggradigem A-1-AT-Mangel abgegrenzt werden. Dabei gilt es zuerst zu überprüfen, ob hochgradig erniedrigte A-1-AT-Mangelzustände im Kollektiv

enthalten sind.

Aus Abb. 5 geht hervor, daß 2 Arbeiter Trypsin-Hemmkapazitäten im Serum aufwiesen, die im Bereich <400 IU/L liegen. Bei dem Probanden R. A. (siehe Tab. 2) fanden wir einen Wert von 300 IU/L, und die nachträglich durchgeführte Phänotypisierung offenbarte eine Pi-MZ-Konstellation. Bei dem Probanden T. A. wurden 360 IU/L gemessen. In diesem Fall war kein Serum zur Phänotypisierung mehr verfügbar. Die Trypsin-Hemmkapazität des Serums eines Pi-MZ-Phänotypen kann also einen Wert bis zur unteren Grenze von 300 IU/L annehmen. Die beiden Patienten der pulmonologischen Abteilung mit hochgradigem A-1-AT-Mangel und Pi-Z-Phänotyp (siehe Abschnitt 3.2.) wiesen Trypsin-Hemmkapazitäten des Serums von 210 IU/L und 250 IU/L auf. Die Grenze zwischen hochgradigem und mäßigem A-1-AT-Mangel wurde deshalb vorläufig bei 300 IU/L gelegt.

Die Abgrenzung gegenüber dem Normbereich erleichterte sich dadurch, daß bei einigen Probanden mit erniedrigten Trypsin-Hemmkapazitäten des Serums der A-1-AT-Phänotyp bestimmt wurde (siehe Tab. 2): 6 Pi-MZ-Phänotypen hatten Trypsin-Hemmkapazitäten des Serums zwischen 300 IU/L und 902 IU/L; 3 Pi-MS-Phänotypen zeigten Werte zwischen 452 IU/L und 831 IU/L. Schließlich besaßen 5 Probanden mit Trypsin-Hemmkapazitäten <800 IU/L Bandenmuster wie bei Pi-M. Es fällt schon bei dieser geringen Zahl von phänotypisierten Probanden auf, daß sich die drei Phänotypen Pi-MZ, Pi-MS und Pi-M in ihren Trypsin-Hemmkapazitäten des Serums überschneiden.

Aufgrund der Testergebnisse setzen wir eine vorläufige Grenze bei 750 IU/L und betrachten alle Probanden mit Trypsin-Hemmkapazitäten des Serums < 750 IU/L und ≥ 300 IU/L als die Gruppe mit mäßigem A-1-AT-Mangel. Von den 5 Probanden mit Pi-M-Phänotyp fallen 2, ferner alle Pi-MZ und 2 von den 3 Pi-MS-Phänotypen in diese Gruppe.

			Trypsin-Hemmkapazität des Serums (IU/L)	
Nr.	Name	Phänotyp	1. Serum	2. Serum
1.	R. A.	MZ	300	
2.	Schä. H.	MZ	400	486
3.	H. M.	MZ	405	
4.	J. G.	MZ	480	
5.	G. R.	MZ	600	607
6.	Schr. H.	MZ	720	902
7.	W. P.	MS	480	452
8.	O. H.	MS	700	704
9.	P. D.	MS	790	831
10.	M. J.	M	400	595
11	St. H.	M	600	678
12.	Z. E.	M	750	750
13.	L. G.	M	780	760
14.	E. W.	M	780	568

Tab. 2: Phänotypen bei 14 Probanden mit niedrigen Trypsin-Hemmkapazitäten des Serums. 1. und 2. Serum entstammen getrennten Blutentnahmen.

3.1.2. Häufigkeit des mäßigen A-1-AT-Mangels

Im Gesamtkollektiv von 776 Arbeitern wurde bei 63 Probanden (= 8,1 %) eine Trypsin-Hemmkapazität des Serums von < 750 IU/L gemessen. Zunächst interessiert die Frage, ob bei unterschiedlichen Risikofaktoren für die Entstehung chronisch obstruktiver Lungenerkrankungen unterschiedliche Verteilungsmuster hinsichtlich mäßiggradig erniedrigten A-1-AT-Werten gefunden werden können. Als Risikofaktoren seien die Staubbelastung am Arbeitsplatz, das Rauchen und das Alter betrachtet, wie bei der Erstuntersuchung ermittelt.

3.1.2.1. bei unterschiedlichem Alter:

Abb. 6 zeigt, daß in diesem Kollektiv mit zunehmendem Alter weniger häufig A-1-AT-Werte < 750 IU/L gefunden werden.

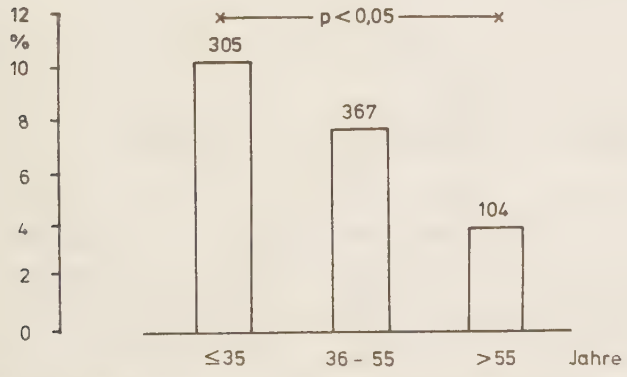

Abb. 6: Häufigkeit von Trypsin-Hemmkapazitäten des Serums < 750 IU/L in % in drei unterschiedlichen Altersgruppen von Arbeitern. Die Zahl der Arbeiter in der jeweiligen Altersgruppe ist über der dazugehörigen Säule vermerkt.

Die 17-35-jährigen zeigen in 10,2 % Trypsin-Hemmkapazitäten des Serums < 750 IU/L, hingegen die 36-55-jährigen in 7,6 % und die Probanden mit einem Alter > 55 Jahren nur in 3,8 %. Der Unterschied zwischen den Altersgruppen ≤ 35 und > 55 Jahren ist auf dem 5 %-Niveau signifikant.

3.1.2.2. bei unterschiedlicher Rauchgewohnheit (Abb. 7):

Leichte Raucher (11,7 %) und Exraucher (10,1 %) ergeben mit etwa derselben Häufigkeit erniedrigte A-1-AT-Werte wie die Nichtraucher (10,5 %). Signifikant seltener und zwar in 4,8 % der Fälle findet man bei den starken Rauchern A-1-AT-Werte < 750 IU/L.

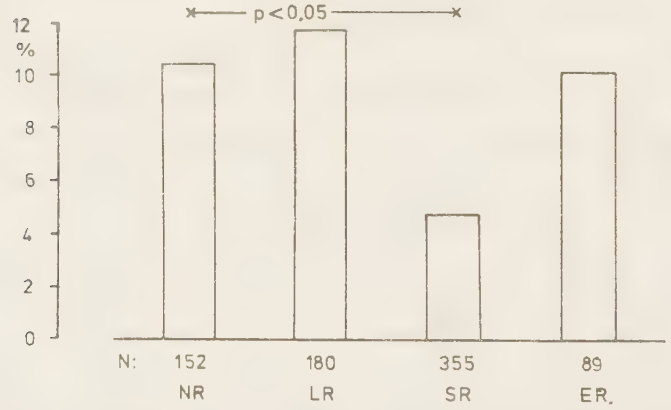

Abb. 7: Häufigkeit von Trypsin-Hemmkapazitäten < 750 IU/L bei Nichtrauchern (NR), leichten Rauchern (LR), starken Rauchern (SR) und Exrauchern (ER). Angabe der Besetzungszahlen (N).

3.1.2.3. bei unterschiedlicher Staubbelastung (Tab. 3):

Arbeiter mit starker Staubbelastung weisen um 1 % seltener Hemmwerte von < 750 IU/L auf. Dieser Unterschied ist aller-

Staubbelastung	N	n
gering	358	31 = 8,7 %
stark	418	32 = 7,7 %

Tab. 3: Häufigkeit von Trypsin-Hemmkapazitäten des Serums < 750 IU/L bei Arbeitern mit geringer und starker Staubbelastung.

dings nicht signifikant. Es ergibt sich somit, daß die Arbeiter mit Trypsin-Hemmkapazitäten des Serums <750 IU/L durchschnittlich etwas jünger sind und weniger stark rauchen (Tab. 4):

	Trypsin-Hemmkapazität des Serums	
	< 750 IU/L	≥ 750 IU/L
N:	63	713
Alter (Jahre): $\bar{x}$	37,19	40,1
Nichtraucher	16 (25 %)	136 (19,1 %)
leichte Raucher	21 (33 %)	159 (22,3 %)
starke Raucher	17 (27 %)	338 (47,4 %)
Exraucher	9 (15 %)	80 (11,2 %)
geringe Staubbelastung	31 (49 %)	327 (45,9 %)
starke Staubbelastung	32 (51 %)	386 (54,1 %)

Tab. 4.

Alter: (Jahre)	≤ 35	36 - 55	> 55	gesamt	
N R	59 - 10	20 - 0	1 - 0	80 - 10	geringe Staub-belastung
L R	63 - 11	26 - 3	6 - 0	95 - 14	
S R	99 - 3	50 - 2	6 - 0	155 - 5	
E R	10 - 1	15 - 1	3 - 0	28 - 2	
gesamt	231 - 25	111 - 6	16 - 0	358 - 31	

Alter: (Jahre)	≤ 35	36 - 55	> 55	gesamt	
N R	21 - 1	40 - 5	11 - 0	72 - 6	starke Staub-belastung
L R	16 - 3	53 - 4	16 - 0	85 - 7	
S R	35 - 1	128 - 9	37 - 2	200 - 12	
E R	2 - 1	35 - 4	24 - 2	61 - 7	
gesamt	74 - 6	256 - 22	88 - 4	418 - 32	

Tab. 5: Anzahl der Probanden in einzelnen Untergruppen. Aufteilung nach Altersgruppe, Staubbelastung und Rauchgewohnheit. Bei den Zahlenpaaren bedeutet die linke Zahl die Anzahl aller Probanden der jeweiligen Untergruppe; die rechte Zahl bedeutet die Anzahl der Probanden mit einer Trypsin-Hemmkapazität des Serums < 750 IU/L.
Abkürzungen wie in Abb. 7.

3.1.3. Mäßiger A-1-AT-Mangel und chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Querschnittbetrachtung)

Es soll nun versucht werden zu klären, ob und inwieweit der mäßiggradige A-1-AT-Mangel gehäuft mit dem Auftreten einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung gekoppelt ist. Aufschlußreich kann dabei sein:

3.1.3.1 die Häufigkeit des mäßigen A-1-AT-Mangels bei unterschiedlichen Bronchitis-Typen.

Tab. 6 zeigt, daß bei Arbeitern mit Bronchitis Typen 1 und 2 nach dem kombinierten Entscheidungsbaum (13) häufiger Trypsin-Hemmkapazitäten des Serums < 750 IU/L gefunden werden als bei den Probanden mit Typ 0. Dabei ist der Unterschied zwischen Typ 0 und Typ 2 statistisch signifikant. Das seltenere Vorkommen erniedrigter Hemmwerte bei den 21 Probanden mit Bronchitis-Typ 3 läßt sich gegenüber keinem der anderen Typen statistisch sichern. Der Unterschied kann durch die geringe Fallzahl vorgetäuscht sein.

Bronch.-Typ	N	< 750 IU/L n	%
0	456	32 =	7,0 %
1	195	17 =	8,7 %
2	104	13 =	12,5 %
3	21	1 =	4,8 %

Typ 0/Typ 2: $p < 0,05$

Tab. 6: Häufigkeit von Trypsin-Hemmkapazitäten des Serums < 750 IU/L bei den unterschiedlichen Typen nach dem kombinierten Entscheidungsbaum für obstruktive Ventilationsstörungen (13).

3.1.3.2. Häufigkeit der Bronchitis-Typen 1 - 3 bei Probanden mit mäßigem A-1-AT-Mangel und bei solchen mit normalem A-1-AT.

Im folgenden werden die Häufigkeiten an chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen bei Arbeitern mit mäßiggradig erniedrigten und bei solchen mit normalen Trypsin-Hemmkapazitäten des Serums verglichen. Durch Untergruppenbildung versuchen wir, die Einflüsse des Alters, des Rauchens und der Staubbelastung zu betrachten. Angegeben wird die Häufigkeit, mit der Typ 1, Typ 2 oder Typ 3 auftritt.

Eine Gegenüberstellung dieser Häufigkeiten in den noch nicht unterteilten Hauptgruppen zeigt Abb. 8. In der Vergleichsgruppe der Probanden mit Trypsin-Hemmkapazitäten des Serums < 750 IU/L finden sich in 40,5 % der Fälle Hinweise auf eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung. Dagegen trifft man diese Hinweise in der Gruppe der 63 Probanden mit mäßiggradig erniedrigten A-1-AT-Werten in 49,2 % an, also insgesamt häufiger, allerdings ohne Signifikanz ($p = 0,09$).

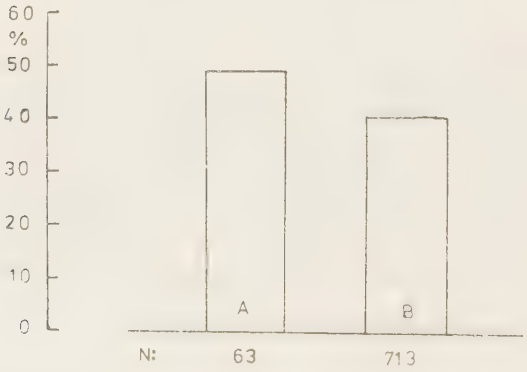

Abb. 8: Häufigkeit der Bronchitis-Typen 1 - 3 bei Probanden mit Trypsin-Hemmkapazitäten des Serums < 750 IU/L (A) und ≥ 750 IU/L (B)

Für die Berücksichtigung der drei Einflußfaktoren Alter, Rauchgewohnheit und Staubbelastung empfiehlt es sich, so weit wie möglich homogene Untergruppen zu bilden, wie in Tab. 7 geschehen. Man erhält so Gruppen von Probanden annähernd gleicher Rauchgewohnheit, gleicher Staubbelastung und der gleichen Altersgruppe, so daß weitgehend störungsfrei die Gruppen unterschiedlicher A-1-AT-Werte hinsichtlich ihrer Häufigkeiten an Hinweisen für chronisch obstruktive Lungenerkrankungen verglichen werden können.
Ein signifikanter Unterschied läßt sich allerdings nur zwischen den beiden Untergruppen finden, die gering staubbelastet, Nichtraucher und ≤ 35 Jahre alt sind: Bei den 10 Probanden mit Trypsin-Hemmkapazitäten < 750 IU/L erkennt man in 7 Fällen (= 70 %), also häufiger, Hinweise auf eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung als bei den Probanden mit A-1-AT-Werten ≥ 750 IU/L (38,8 % der Fälle). Für die übrigen Gruppenpaare wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt. Die Besetzungszahlen sind sehr gering. Deshalb gingen wir dazu über, Einzelgruppen zusammenzufassen, um größere Fallzahlen zu bekommen.

Alter als Einflußgröße (Abb. 9):

In der Altersgruppe der 36-55jährigen findet man bei den Arbeitern mit mäßigem A-1-AT-Mangel häufiger, nämlich in 53,6 % der Fälle, Hinweise auf eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung als bei den Probanden mit normalen A-1-AT-Spiegeln. Dieser Unterschied ist signifikant. Dies ist nicht der Fall bei den anderen Altersgruppen. Es ist aber doch eine leichte Überhäufigkeit an Hinweisen für eine chronisch obstruktive Lungener-

Alter:	≤35		36 - 55		>55		Jahre
	A	B	A	B	A	B	
NR	10-7	*49-19	0-0	20-4	0-0	1-0	geringe Staub-belastung
LR	11-4	52-23	3-2	23-10	0-0	6-3	
SR	3-2	96-44	2-1	48-16	0-0	6-4	
ER	1-0	9-3	1-1	14-1	0-0	3-2	
NR	1-0	20-6	5-1	35-10	0-0	11-3	starke Staub-belastung
LR	3-0	13-8	4-2	49-19	0-0	16-9	
SR	1-1	34-15	9-3	119-51	2-1	35-17	
ER	1-0	1-0	4-3	31-14	2-1	22-8	

Tab. 7: Häufigkeit von Probanden in den einzelnen Untergruppen. Aufteilung nach: Geringe - starke Staubbelastung. Nichtraucher (NR) - leichte Raucher (LR) - starke Raucher (SR) - Exraucher (ER). A-1-AT <750 IU/L (A) - A-1-AT ≥750 IU/L (B). Drei Altersgruppen. Bei den Zahlenpaaren N-n bedeutet die linksstehende Zahl N die Zahl aller Probanden in der entsprechenden Gruppe, die rechtsstehende Zahl n die Anzahl der Probanden mit einem der Bronchitis-Typen 1-3. *: $p < 0,05$.

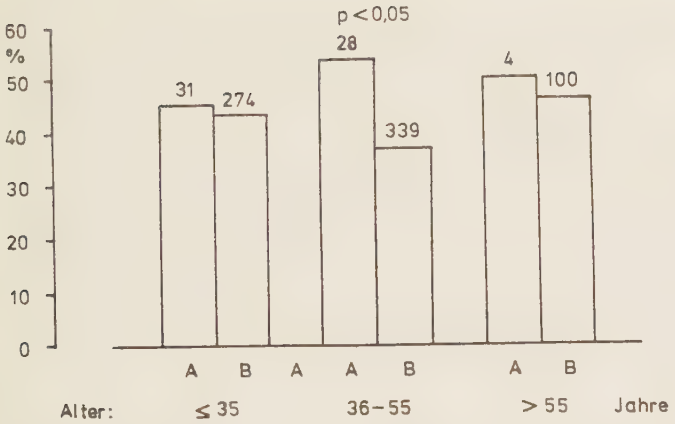

Abb. 9: Häufigkeit der Bronchitis-Typen 1-3 bei 3 unterschiedlichen Altersgruppen bei A-1-AT < 750 IU/L (A) und ≥ 750 IU/L (B). Besetzungszahlen über den Säulen angegeben.

krankung bei den Probanden mit A-1-AT-Mangel zu erkennen. Bei den >55-jährigen liegt überdies eine geringe Fallzahl vor.

Rauchen als Einflußgröße:

Aus Abb. 10 geht hervor, daß man in den Gruppen der Nichtraucher, der starken Raucher und der Exraucher unter den Probanden mit mäßigem A-1-AT-Mangel häufiger die Bronchitis-Typen 1-3 findet als unter den Arbeitern mit normalen A-1-AT-Spiegeln. Diese Aussage ist allerdings mit größeren Irrtumswahrscheinlichkeiten behaftet als 5 %. Etwas kleinere Irrtumswahrscheinlichkeiten findet man, wenn die Arbeiter, die älter als 55 Jahre sind, nicht berücksichtigt werden, wie in Tab. 8 geschehen: Vor allem bei den Nichtrauchern mit einem p von 0,07 und den starken Rauchern (p = 0,09) ist ein Unterschied am wahr-

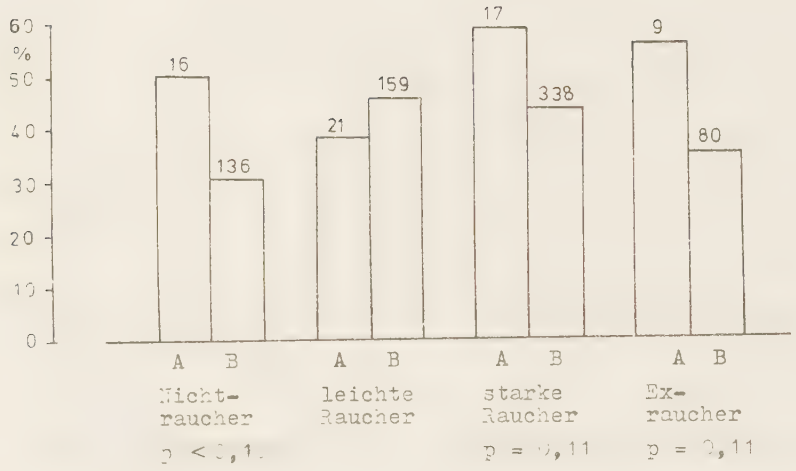

Abb. 10: Vergleich der Häufigkeiten an Bronchitis-Typen 1-3 zwischen Probanden mit Trypsin-Hemmkapazitäten des Serums < 750 IU/L (A) und ≥ 750 IU/L (B) bei unterschiedlicher Rauchgewohnheit. Die Besetzungszahlen sind über den Säulen angegeben.

	A	B	
NR	16-8 50 %	124-39 31,5 %	p = 0,07
LR	21-8 38 %	137-60 43,8 %	
SR	15-9 60 %	297-126 42,4 %	p = 0,09
ER	7-4 57 %	55-18 32,7 %	p = 0,103

Tab. 8: Vergleich der Häufigkeiten an Bronchitis-Typen - Symbolik wie oben - unter Weglassung der Probanden, die älter als 55 Jahre sind.

scheinlichsten. Unter den leichten Rauchern findet sich kein wahrscheinlicher Unterschied zwischen den Häufigkeiten an Bronchitistypen 1-3 bei den Probanden mit Trypsin-Hemmkapazitäten des Serums < 750 IU/L und ≥ 750 IU/L.

Eine zusätzliche Berücksichtigung des unterschiedlichen Alters zeigt Tab. 9. Ein signifikanter Unterschied der Häufigkeiten an Bronchitis-Typen 1-3 bei Probanden mit mäßiggradig erniedrigten und normalen Trypsin-Hemmkapazitäten des Serums fand sich unter Nichtrauchern, die zugleich ≤35 Jahre alt sind und unter Exrauchern in der mittleren Altersgruppe. In den übrigen Untergruppen ist ein Unterschied nicht sehr wahrscheinlich.

Alter: (Jahre)	≤ 35		36 - 55		> 55		gesamt	
	A	B	A	B	A	B	A	B
NR	11-7 * 63,6%	69-25 36,2%	5-1 20%	55-14 25,5%	0-0	12-3 25%	16-8 50%	136-42 30,9%
LR	14-4 28,6%	65-31 47,7%	7-4 57%	72-29 40,3%	0-0	22-12 54,5%	21-8 38%	159-72 45,3%
SR	4-3 75%	130-59 45,4%	11-6 55%	167-67 40,1%	2-1 50%	41-21 51,2%	17-10 59%	338-147 43,5%
ER	2-0 0%	10-3 30%	5-4 * 80%	45-15 33,3%	2-1 50%	25-10 40%	9-5 56%	80-28 35%
gesamt	31-14 45,2%	274-118 43,1%	28-15 53,6%	339-125 36,9%	4-2 50%	100-46 46,0%	63-31 49,2%	713-289 40,2%

Tab. 9: Vergleich der Häufigkeiten an Bronchitis-Typen 1-3 zwischen Probanden mit Trypsin-Hemmkapazitäten des Serums < 750 IU/L (A) und ≥ 750 IU/L (B). Bildung von Untergruppen durch Aufteilung in drei Altersgruppen und in Nichtraucher (NR), leichte Raucher (LR), starke Raucher (SR), Exraucher (ER).
Bei den Zahlenpaaren N-n bedeutet N die Zahl aller Probanden in der entsprechenden Gruppe, n die Zahl aller Probanden mit Bronchitis-Typen 1-3 in der Gruppe. Die darunter stehende Prozentzahl gibt die Häufigkeit an Probanden mit Bronchitis-Typen 1-3 in der entsprechenden Untergruppe an. * : $p < 0,05$.

Staubbelastung als Einflußgröße:

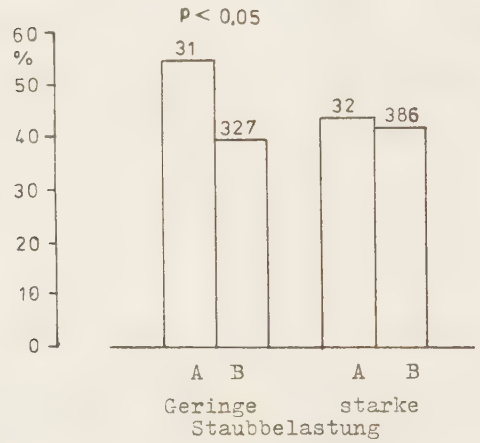

Abb. 11: Vergleich der Häufigkeiten an Bronchitis-Typen 1-3 bei Probanden mit Trypsin-Hemmkapazitäten des Serums < 750 IU/L (A) und ≥ 750 IU/L (B) unter Berücksichtigung unterschiedlicher Staubbelastung.

Bei der Betrachtung von Abb. 11 fällt für die gering Staubbelasteten auf, daß eine größere Häufigkeit an Bronchitis-Typen 1-3 bei den Probanden mit A-1-AT < 750 IU/L vorhanden ist, wobei sich der Unterschied auf dem 5 %-Niveau signifikant errechnet. Unter den stark Staubbelasteten ist nur eine leichte, nicht signifikante Überhäufigkeit an Bronchitis-Typen 1-3 bei den Arbeitern mit A-1-AT-Mangel festzustellen. Darüberhinaus ergibt sich, daß die stark staubbelasteten Probanden mit mäßigem A-1-Antitrypsin-Mangel keine erhöhte Häufigkeit an Bronchitis-Merkmalen aufweisen im Vergleich zu den gering staubbelasteten, eher eine erniedrigte. Der Unterschied ist allerdings nicht signifikant.

Da in den Staubsummenwert das Alter als Faktor eingeht, ergibt es sich, daß die stark Staubbelasteten vermehrt in den älteren Altersgruppen anzutreffen sind, die gering Staubbelasteten eher in den jüngeren Altersgruppen. Es erscheint deshalb sinnvoll, eine Aufteilung in drei Altersgruppen vorzunehmen (Tab. 10). Unter den gering Staubbelasteten der mittleren Altersgruppe zeigt sich, daß die Probanden mit mäßigem A-1-AT-Mangel signifikant häufiger die Bronchitis-Typen 1-3 aufweisen als die Probanden mit normalen A-1-AT-Spiegeln.

	Staubbelastung			
	gering		stark	
Alter (Jahre)	A	B	A	B
≤ 35	25-13 52%	206-89 43,2%	6-1 17%	68-29 42,6%
36 - 55	6-4 * 67%	105-31 29,5%	22-11 50%	234-94 40,2%
> 55	0-0	16-9 56%	4-2 50%	84-37 44,0%
gesamt	31-17 55%	327-129 39,4%	32-14 44%	386-160 41,5%

Tab. 10: Häufigkeit an Bronchitis-Typen 1-3 bei Probanden mit Trypsin-Hemmkapazitäten des Serums < 750 IU/L (A) und ≥ 750 IU/L (B). Aufteilung nach unterschiedlicher Staubbelastung und in drei Altersgruppen. Symbolik wie in Tab. 9.

Da Rauchen als gewichtiger Faktor für die Entwicklung chronisch obstruktiver Lungenerkrankungen erkannt und außerdem gefunden wurde, daß Staubbelastete häufiger rauchen als nicht Staubbelastete, ist es noch interessant, zusätzlich die Prävalenzen bei unterschiedlicher Rauchgewohnheit sowohl in der Klasse der gering als auch der stark Staubbelasteten zu

betrachten (Abb. 12). Sowohl in der gering als auch in der stark staubbelasteten Gruppe fällt bei den starken Rauchern und den Exrauchern ein Pfeilanstieg, d. h. eine Erhöhung der Prävalenz, auf. Die Probanden mit mäßigem A-1-AT-Mangel zeigen also häufiger Bronchitis-Merkmale. Die Unterschiede sind allerdings nicht signifikant. Dagegen weisen die Pfeilspitzen bei den leichten Rauchern nach unten. Auch diese Unterschiede sind nicht signifikant, auch nicht die nach unten weisende Tendenz bei den Nichtrauchern der stark staubbelasteten Gruppe. Allein unter den Nichtrauchern, die zugleich gering staubbelastet sind, findet sich eine signifikant größere Häufigkeit an Bronchitis-Typen 1-3 bei den Probanden mit mäßigem A-1-AT-Mangel.

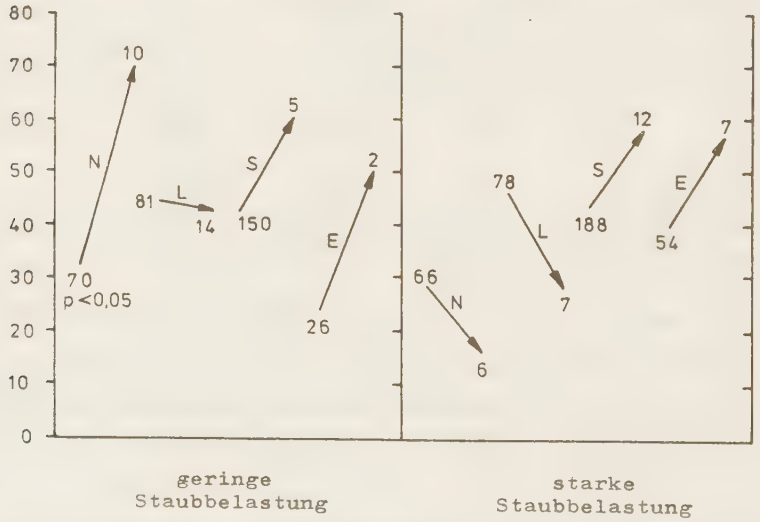

Abb. 12: Prävalenzen entsprechend den Bronchitis-Typen 1-3. N (Nichtraucher), L (leichte Raucher), S (starke Raucher), E (Exraucher).

Punkt am linken Pfeilende: Probanden mit A-1-AT $\geq$ 750 IU/L,

Punkt an der Pfeilspitze: Probanden mit A-1-AT $<$ 750 IU/L.

3.1.4. Längsschnittbetrachtung:

Bronchitis-Typ	0	1	2	3	Zweituntersuchung
0	24	4	4	0	32
1	13	4	0	0	17
2	9	2	2	0	13
3	1	0	0	0	1
Erst-untersuchung	47	10	6	0	63

A-1-AT < 750 IU/L

Bronchitis-Typ	0	1	2	3	Zweituntersuchung
0	249	106	39	8	422
1	104	44	27	1	176
2	52	25	12	1	90
3	13	5	2	0	20
Erst-untersuchung	418	180	100	10	708

A-1-AT ≥ 750 IU/L

Tab. 11

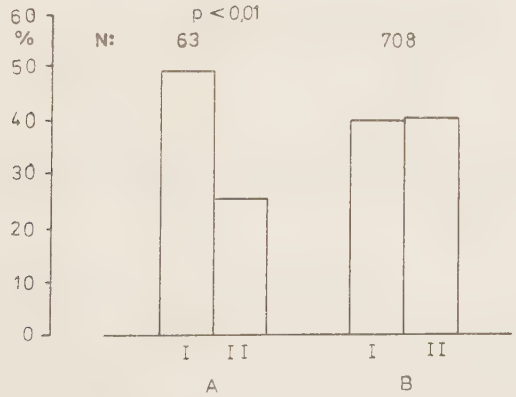

Abb. 13: Häufigkeit an Bronchitis-Typen 1-3 bei der ersten (I) und bei der zweiten (II) Untersuchung.

A: Probanden mit A-1-AT < 750 IU/L

B: Probanden mit A-1-AT ≥ 750 IU/L

Wie aus Abb. 13 hervorgeht weisen die Probanden mit Trypsin-Hemmkapazitäten des Serums unter 750 IU/L bei der Zweituntersuchung etwa dieselbe Häufigkeit an Bronchitis-Typen 1-3 wie bei der Erstuntersuchung auf. Dagegen zeigen die Probanden mit mäßigem A-1-AT-Mangel bei der späteren Untersuchung eine signifikant geringere Häufigkeit an chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen. Entsprechend ergeben die Arbeiter mit den Bronchitis-Typen 1, 2 und auch 3 gegenüber Arbeitern ohne Bronchitis eine geringere Häufigkeit an mäßig erniedrigten Trypsin-Hemmkapazitäten des Serums (Tab. 12).

Bronchitis-Typ	N	< 750 IU/L n	%
0	465	47 =	10,1 %
1	190	10 =	5,3 %
2	106	6 =	5,7 %
3	10	0 =	0 %

Tab. 12 (bei Zweituntersuchung)

3.1.5. Betrachtung der gesicherten Phänotypen mit mäßigem A-1-AT-Mangel (Tab. 13).

Von den 6 Probanden mit Pi-MZ-Phänotypen weisen bei der ersten Untersuchung 3 den Bronchitis-Typ 1 und einer den Typ 2 auf. Die zweite Untersuchung läßt hingegen nur in einem Fall einen Bronchitis-Typ feststellen. Der Unterschied ist allerdings nicht signifikant.

Ähnliches zeigen die Probanden mit Pi-MS-Phänotyp: Während bei der ersten Untersuchung von dreien immerhin zwei einen Bronchitis-Typ ergaben, ist bei der zweiten Untersuchung keine chronisch obstruktive Lungenerkrankung mehr festzustellen. Der Unterschied ist allerdings auch nicht signifikant.

Nr.	Name	Phänotyp	Alter (Jahre)	Rauchen	Staub-expositions-gruppe	Bronchitis-Typ
1	R. A.	MZ	61 - 69	S - S	7	1 - 1
2	Schä. H.	MZ	48 - 53	N - N	6	0 - 0
3	H. M.	MZ	39 - 47	L - E	3	1 - 0
4	J. G.	MZ	29 - 38	S - S	0	1 - 0
5	G. R.	MZ	49 - 55	L - L	2	2 - 0
6	Schr. H.	MZ	41 - 47	L - L	9	0 - 0
7	W. P.	MS	32 - 40	L - S	8	0 - 0
8	O. H.	MS	42 - 49	E - S	5	1 - 0
9	P. D.	MS	25 - 31	L - S	2	1 - 0

Tab. 13: Alter, Rauchgewohnheit, Staubbelastung und Schweregrad der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung bei der ersten Untersuchung (links stehende Zahl bzw. Symbol) und bei der zweiten Untersuchung (rechts stehende Zahl bzw. Symbol).
N = Nichtraucher, L = leichter Raucher, S = starker Raucher, E = Exraucher.

3.2. Kollektiv von Patienten einer pulmonologischen Abteilung

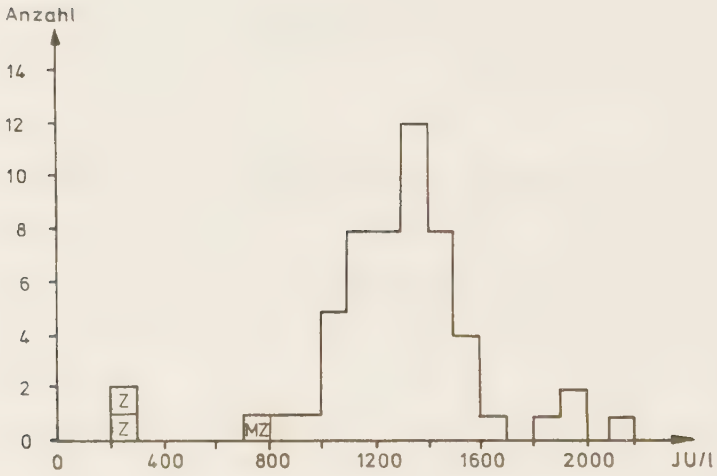

Abb. 14: Verteilung der Trypsin-Hemmkapazitäten des Serums von 57 Patienten mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen einer pulmonologischen Abteilung. Das Ergebnis einzelner Phänotypisierungen ist angegeben.

Unter den 57 Patienten mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen wurde in zwei Fällen eine hochgradig erniedrigte Trypsin-Hemmkapazität des Serums festgestellt (Abb. 14): 250 IU/L und 210 IU/L. Durch die Phänotypisierung ergab sich in beiden Fällen Pi-Z.

Bei einem Patienten wurde eine mäßiggradig erniedrigte Trypsin-Hemmkapazität des Serums gemessen: 747 IU/L. Es lag ein Pi-MZ-Phänotyp vor. Die übrigen 54 Patienten wiesen Trypsin-Hemmkapazitäten des Serums zwischen 870 IU/L und 2100 IU/L auf. Die durchschnittliche Trypsin-Hemmkapazität des Serums aller 57 Patienten betrug $\bar{x}$ = 1298 IU/L (s = 321 IU/L).

4. Diskussion:

4.1. Allgemeine Methodenkritik

Die Bestimmung der Trypsin-Hemmkapazität des Serums gilt als brauchbare Methode, die Menge an A-1-AT zu bestimmen. Obwohl im menschlichen Serum neben dem A-1-AT noch andere Proteinaseinhibitoren entdeckt wurden, wie das Alpha-1-Antichymotrypsin, der Inter-alpha-Trypsin-Inhibitor, das Antithrombin III, der C1-Inaktivator, das Alpha-2-Makroglobulin und andere (41), ist das Alpha-1-Antitrypsin für etwa 90 % der totalen Trypsin-Hemmkapazität eines Normalserums verantwortlich (16, 107). Dies bestätigten in jüngster Zeit Kahn et al. (48), die in Seren zweier Probanden mit Pi-O-Phänotyp und A-1-AT-Konzentrationen unter 0,1 % des Normalen nur 9 % der totalen Trypsin-Hemmkapazität von Probanden mit Pi-M-Phänotyp und normalen A-1-AT-Konzentrationen gemessen haben. Bei diesen Personen mit A-1-AT-Mangel konnten sie keine kompensatorische Erhöhung anderer Proteasen-Inhibitoren feststellen. Es besteht eine gute Korrelation zwischen dem enzymatisch durch die Bestimmung der Trypsin-Hemmkapazität des Serums erhaltenen A-1-AT-Wert und der immunologisch gewonnenen A-1-AT-Konzentration (95, 102, 109, 110).

Die durchschnittliche Trypsin-Hemmkapazität des Serums von 1026,5 IU/L bei den 776 Beschäftigten der Maschinenfabrik entspricht dem durchschnittlichen Normwert, wie er von Eriksson (16) mit 1,077 mg Trypsin gehemmt durch 1 mL Serum oder von

Lieberman et al. (69, 72) mit 1,102 mg Trypsin gehemmt durch 1 mL Serum gefunden wurde. Doch enthält das Schrifttum unterschiedliche Angaben über die Durchschnittswerte (97).
Nach Fritz et al. (27) ist die Trypsin-Hemmkapazität bei optimaler Aktivierung des Trypsins in der Triäthanolaminpufferlösung mit 20 mM $CaCl_2$ um 4 % höher als im Ca^{2+}-freien Puffer.

4.1.1. Abgrenzung des mäßiggradigen gegenüber dem hochgradigen A-1-AT-Mangel:

Eriksson (16) fand bei 38 Probanden mit hochgradigem A-1-AT-Mangel eine durchschnittliche Trypsin-Hemmkapazität des Serums von 0,24 mg/mL (entsprechend etwa 240 IU/mL) in einem Bereich von 0,15 - 0,34 mg Trypsin, gehemmt durch 1 mL Serum. Personen mit hochgradigem A-1-AT-Mangel zeigen keine oder höchstens eine minimale Erhöhung ihrer A-1-AT-Konzentrationen bei entzündlichen Vorgängen oder nach Stimulierung mit Diäthylstilböstrol (16, 54, 64, 73, 93). Bis zur Grenze von 0,4 mg Trypsin, gehemmt durch 1 mL Serum (entsprechend 400 IU/L) sind in der Regel alle hochgradigen A-1-AT-Mangelzustände erfaßt, sodaß in der Literatur häufig bei 400 IU/L die Grenze zwischen hoch- und mäßiggradigem A-1-AT-Mangel gesetzt wird (16, 72).
Unter den 776 untersuchten Arbeitern einer Maschinenfabrik entdeckten wir in zwei Fällen Trypsin-Hemmkapazitäten unter 400 IU/L, nämlich 300 IU/L und 360 IU/L. Der Proband mit 300 IU/L offenbarte nach der Isoelektrofokussierung einen Pi-MZ-Phänotyp. Unter den 57 Patienten mit chronisch obstruk-

tiven Lungenerkrankungen einer pulmonologischen Abteilung wurden bei zwei Probanden Werte unter 400 IU/L gemessen: 250 IU/L und 210 IU/L. Hier ergab die Isoelektrofokussierung zwei Pi-Z-Phänotypen.
Für unsere Untersuchungen nahmen wir eine vorläufige Grenze zwischen hoch- und mäßiggradigem A-1-AT-Mangel bei 300 IU/L an, damit der Proband R. A. mit der Trypsin-Hemmkapazität des Serums von 300 IU/L und Pi-MZ-Phänotyp noch einbezogen werden kann. (Im Hinblick auf das Ziel dieser Arbeit sei erwähnt, daß der Proband T. A. mit 360 IU/L keine Zeichen einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung hat.)

4.1.2. Abgrenzung des mäßigen A-1-AT-Mangels gegenüber normalwertigem A-1-AT:

Für die Abgrenzung der mäßiggradig erniedrigten Trypsin-Hemmkapazitäten des Serums gegenüber dem Normbereich erwies es sich als zweckmäßig, die obere Grenze bei 750 IU/L festzusetzen. Hiermit sollte der Bereich mit mäßiggradigem A-1-AT-Mangel optimal erfaßt sein: vor allem Pi-MZ-Phänotypen, die durchschnittlich etwa 60 % des normalen A-1-AT-Spiegels aufweisen, und Pi-MS-Phänotypen mit etwa 80 % des normalen A-1-AT-Spiegels von Pi-M-Phänotypen (9, 21, 57, 72).
Doch Phänotypisierung von 14 Seren, die Hemmwerte im Serum < 800 IU/L ergeben hatten, teils bei wiederholter Blutentnahme, zeigten, daß sich die Trypsin-Hemmkapazitäten des Serums bei den Phänotypen Pi-M, Pi-MS und Pi-MZ überschnitten.

Sechs Pi-MZ-Phänotypen wiesen 8 mal Werte zwischen 300 IU/L und 720 IU/L, also unter 750 IU/L, auf. Von den drei Probanden mit Pi-MS-Phänotypen zeigten zwei Trypsin-Hemmkapazitäten des Serums unter 750 IU/L. Außerdem fanden wir drei Probanden mit Pi-M-Phänotypen, die erniedrigte (< 750 IU/L) A-1-AT-Werte hatten. Eine Überschneidung der Trypsin-Hemmkapazitäten bzw. der A-1-AT-Konzentrationen des Serums bei diesen Phänotypen wurde von vielen Autoren beschrieben (67, 72, 88, 97, 110, 117).

Grund für diese Variabilität ist zum einen die Tatsache, daß das A-1-AT als "acute phase reactant" bei verschiedenen Bedingungen erhöht vorgefunden wird: z. B. während der Schwangerschaft (31, 35), bei Einnahme von Kontrazeptiva (63), Diäthylstilböstrol (71, 73), einiger anaboler Steroide (116), Trasylol (8), nach intravenöser Injektion von Typhus- und Paratyphus-Vakzine (54), bei entzündlichen und neoplastischen Krankheiten (45, 47), nach Cholecystectomie (64), bei akuter Sarkoidose (119), bei chronisch unspezifischen Atemwegserkrankungen (32, 37, 94), bei Pneumonie (37) und aktiver Tuberkulose (37). Je nach Stimulus kann dabei das Doppelte des Ausgangswertes und mehr erreicht werden. Auch Pi-MZ-, Pi-MS- und Pi-SS-Phänotypen ließen Anstiege beobachten, die dazu führten, daß das A-1-AT den Normbereich erlangte (54, 73). Sodann kann mittels eines quantitativen Testes der Mangelzustand nicht erkannt werden. Andererseits ergaben sich erniedrigte A-1-AT-Werte bei Hyperlipämie (6), bei Neugeborenen mit idiopathischem Atemnotsyndrom (18, 79) und Patienten mit Nephrose (47).

Lieberman und Mittman (70) hingegen konnten bei 400 akut und chronisch Kranken ohne Lungenleiden außer den vererblichen Proteinabnormalitäten keine Krankheiszustände einschließlich Nephrose erkennen, die erniedrigte A-1-AT-Werte verursachten. Lieberman et al. (74) berichteten außerdem, daß die Trypsin-Hemmkapazität der Seren, die mit gramnegativen Bakterien kontaminiert worden waren, herabgesetzt war.

Gelegentliches Vorkommen von Pi-M-Phänotypen mit A-1-AT-Werten unterhalb des Normbereiches, wie auch bei unseren Untersuchungen, kann bedingt sein durch das Vorhandensein eines Null-Allels (111) oder das M_{Duarte}- bzw M_{Malton}-Allel (11, 76). Diese können im heterozygoten Zustand mit dem am häufigsten auftretenden Allel Pi-M für mittelgradigen A-1-AT-Mangel verantwortlich sein, obwohl sie bei der Phänotypisierung typische Pi-M-Bandenmuster ergeben.

4.2. Häufigkeit des mäßigen A-1-AT-Mangels:

Von den 776 Arbeitern der Maschinenfabrik hatten 63 Probanden (= 8,1 %) eine Trypsin-Hemmkapazität des Serums unter 750 IU/L. Auf die Häufigkeit der Phänotypen, die in der Regel für mäßigen A-1-AT-Mangel verantwortlich sind, kann daraus nicht geschlossen werden. Die Verteilung der Pi-MZ- und der Pi-MS-Muster, die hauptsächlich bei Probanden mit mäßigem A-1-AT-Mangel zu finden sind, schwankt aufgrund der Angaben in der Literatur (2, 7, 19, 34, 49, 50, 92, 97, 100, 117). Es werden geographische und ethnische Unterschiede an

gegeben. Meistens liegt die Häufigkeit des Pi-MZ-Phänotyps im Bereich zwischen 1 und 4 % und diejenige des Pi-MS-Phänotyps zwischen 3 und 8 %. Genz et al. (34) fanden kürzlich in Süddeutschland in 2,4 % Pi-Typ MZ und in 3,6 % den Pi-Typ MS bei 538 gesunden Personen.

4.3. Selbstselektion beim Arbeiterkollektiv der Maschinenfabrik?

Mit zunehmendem Alter ließen sich seltener mäßig erniedrigte Trypsin-Hemmkapazitäten des Serums messen. Die starken Raucher wiesen im Vergleich zu den weniger oder nicht rauchenden Personen seltener A-1-AT-Werte < 750 IU/L auf. Zwischen den stark und schwach Staubbelasteten ergab sich hinsichtlich der Häufigkeit an mäßiggradig erniedrigten Trypsin-Hemmkpazitäten des Serums kein signifikanter Unterschied. Doch gerade das Rauchen und die Alterseinflüsse sind nach Fruhmann et al. (30) wichtige Risikofaktoren für das Auftreten chronisch obstruktiver Lungenerkrankungen, wahrscheinlich bedeutsamere als die Staubbelastung. Als Erklärung für unsere Ergebnisse bietet sich eine Selbstselektion an:
Probanden mit mäßig erniedrigter Trypsin-Hemmkapazität des Serums könnten in jüngeren Jahren und/oder rezidivierend erkrankt und deshalb aus der Maschinenfabrik ausgeschieden sein.
Es kann aber auch ein Anstieg des A-1-AT infolge Bronchitis z. B. stattgefunden haben, die im Alter und bei Rauchern häufiger auftritt (30). Ein mäßiger A-1-AT-Mangel wäre dann

wegen des normalen Hemmwertes häufiger bei Rauchern und im Alter nicht erfaßt worden. Phänotypisierungen sind nötig, dies zu klären.
Allerdings fanden Kueppers et al. (55) bei gesunden Männern über 70 Jahren signifikant seltener "Heterozygote" als in einer Gruppe jüngerer. Unter "Heterozygoten" verstanden sie Probanden, die bei der Phänotypisierung das Bandenmuster des A-1-AT-Mangel-Gens gekoppelt mit dem des Normalgens, also heterozygot, aufwiesen. Vielleicht kann man auch die Ergebnisse von Roberts et al. (96) mit einer Altersabhängikeit erklären. Sie stellten bei Japano-Amerikanern im Alter von 52 bis 75 Jahren nur normale Pi-M-Phänotypen fest. Es handelte sich um 166 Patienten mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen und 100 Kontrollpersonen. Ethnische Gründe werden diskutiert.
Doch sahen Eriksson et al. (17) in einer Autopsie-Studie keinen Einfluß des Pi-MZ-Phänotyps auf die Überlebensrate. Keine Altersunterschiede entdeckten Kozarevic et al. (52) zwischen einer MZ-Gruppe und einer Nicht-MZ-Gruppe, Mittman et al. (84) zwischen Probanden mit intermediären und normalen Trypsin-Hemmkapazitäten des Serums und auch Chan-Yeung et al. (7) zwischen den Phänotypen Pi-M, Pi-MS und Pi-MZ.

Im Einklang mit unseren Ergebnissen steht die Feststellung von Kozarevic et al. (52), daß die MZ-Gruppe signifikant weniger stark rauchte. Mittman et al. (84) sahen jedoch bei Personen mit normaler Hemmkapazität dieselbe Rauchgewohnheit wie bei den Probanden mit intermediären Trypsin-Hemmkapazitäten. In der Studie von Chan-Yeung et al. (7) wiesen die Pi-MZ-Phänotypen gegenüber den Pi-MS- und Pi-M-Phänotypen weniger Nichtraucher, dafür aber mehr Exraucher auf.

4.4. Mäßiger A-1-AT-Mangel und chronisch obstruktive Lungenerkrankungen.

4.4.1. Häufigkeit der chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen bei Probanden mit mäßigem A-1-AT-Mangel.

Erstuntersuchung bei den Arbeitern der Maschinenfabrik:

Zusammengefaßt ergab sich:

Bei Probanden mit mäßigem A-1-AT-Mangel findet man im Vergleich zu Probanden mit normalen A-1-AT-Werten chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (Typ 1-3):

- insgesamt häufiger (siehe Abb. 8), obwohl die Probanden mit mäßigem A-1-AT-Mangel durchschnittlich jünger sind, durchschnittlich weniger rauchen und insgesamt eine geringere Staubbelastung aufweisen (siehe Tab. 4);
- häufiger in allen Altersgruppen; Signifikanz errechnete sich jedoch nur bei den 36-55jährigen; in der älteren Altersgruppe liegt eine sehr geringe Fallzahl vor (Abb. 9);
- häufiger bei starken Rauchern, Exrauchern und vor allem bei Nichtrauchern, wobei Signifikanz nur in einzelnen Untergruppen besteht: Nichtraucher der jungen Altersgruppe, Exraucher der mittleren Altersgruppe, Nichtraucher mit geringer Staubbelastung (siehe Tab. 9, Abb. 12);
- signifikant häufiger nur bei Probanden mit geringer Staubbelastung (Abb. 11), insbesondere, wenn sie gleichzeitig den Nichtrauchern (Abb. 12) oder der mittleren Altersgruppe (Tab. 10) oder zugleich der jüngeren Altersgruppe und den Nichtrauchern (Tab 7) angehören.

Die Ergebnisse dieser Querschnittsuntersuchung für sich allein betrachtet bestätigen mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit die These, der mäßige A-1-AT-Mangel könne in der Entwicklung chronisch obstruktiver Lungenerkrankungen eine Rolle spielen, was am deutlichsten bei Nichtrauchern und Probanden mit geringer Staubbelastung zu Tage tritt. Warum gerade bei älteren Personen, starken Rauchern und Probanden mit starker Staubbelastung ein Unterschied am wenigsten hervortritt, erscheint unklar. Als Erklärung bietet sich eine Selbstselektion in diesem Arbeiterkollektiv an, wie bereits in 4.3. diskutiert. Andererseits können durch die willkürliche Grenzziehung des mäßigen A-1-AT-Mangels Überschneidungen nicht vermieden werden (siehe 4.1.).
Die Befunde könnten auch dahingehend interpretiert werden, daß der mittelgradige A-1-AT-Mangel die Entstehung rezidivierender Entzündungserscheinungen am Respirationssystem begünstigt, aber als verhältnismäßig schwacher Einflußfaktor nicht mehr zum Tragen kommt, wenn gravierendere Noxen, wie beispielsweise der Tabakkonsum und die Staubbelastung am Arbeitsplatz einwirken. Letztere sind nach den vorgelegten Untersuchungen die entscheidenden Einflußmerkmale für die Ausprägung einer chronischen Bronchitis. Kommen sie zum Tragen, so sind Unterschiede zwischen den Kollektiven mit normalem und mittelgradig vermindertem A-1-AT-Gehalt hinsichtlich der Prävalenz einer chronischen Bronchitis nicht mehr erkennbar. Es tritt somit keine synergistische Wirkung zwischen Proteasen-Inhibitor-Mangel und exogenen Noxen auf; letzteren kommt in diesem Zusammenhang der durchschlagende Erfolg für die Entstehung der chronisch obstruk-

tiven Bronchial-Lungenerkrankung zu. Hiermit läßt sich das Phänomen erklären, daß vorwiegend jüngere Personen ohne Einwirkung von Tabakrauch oder Staub an der Arbeitsstätte unterschiedliche Häufigkeiten von Atemwegserkrankungen aufweisen, die sich gegensinnig zu der mittleren Höhe ihres A-1-AT-Gehalts im Serum verhalten.

Zweituntersuchung bei den Arbeitern der Maschinenfabrik (Längsschnittbetrachtung):

Die Zweituntersuchung, die etwa 7 Jahre später durchgeführt wurde, ergab entgegen unserer Erwartung, daß die Probanden mit mäßigem A-1-AT-Mangel nun seltener an chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen leiden als die Probanden mit normalen Trypsin-Hemmkapazitäten des Serums.
Ähnliches zeigen die Befunde der 6 Probanden mit Pi-MZ-Phänotyp und der 3 Probanden mit Pi-MS-Phänotyp. Auch hier findet man bei der Zweituntersuchung seltener chronisch obstruktive Lungenerkrankungen im Vergleich zur Erstuntersuchung, wo von den 9 Personen 6 Bronchitis-Merkmale aufwiesen (Siehe 3.1.4. und 3.1.5.).
Diese Ergebnisse würden gegen die These sprechen, daß der mäßige A-1-AT-Mangel ein Faktor in der Entwicklung chronisch-obstruktiver Lungenerkrankungen sei.
Als Erklärung für das überraschende Ergebnis bietet sich folgendes Phänomen an:
Die Diagnose chronisch obstruktive Lungenerkrankung wurde beim Vorhandensein der Bronchitis-Typen 1-3 gestellt, wobei

hauptsächlich Typ 1 und Typ 2 auftraten (siehe Tab. 11), die von statistischer Seite her als fragliche Fälle (58), von klinischer Sicht aus als Frühstadien (101) betrachtet werden können. Bei der Zweituntersuchung ist gegenüber der Erstuntersuchung häufig ein pathologischer Bronchitis-Typ nicht mehr nachweisbar und umgekehrt (Tab. 11). "Eine chronische Bronchitis ist eine Erkrankung, die längere Zeit anhält, aber bei rechtzeitiger, geeigneter Behandlung heilbar ist" (40). Die Trypsin-Hemmkapazität des Serums wurde stets im Rahmen der Zweituntersuchung bestimmt. Von den Probanden mit mäßigem A-1-AT-Mangel, bei denen die Zweituntersuchung eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung ergab, könnten einige infolge eines Anstiegs des A-1-AT im Serum normale Trypsin-Hemmkapazitäten des Serums aufgewiesen haben und als Probanden mit normalwertigem A-1-AT klassifiziert worden sein. Gerade aus der Zweituntersuchung ließe sich dann eine geringere Häufigkeit an chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen bei dem Kollektiv mit mittelgradiger Defekt-Proteinopathie errechnen.
Umfangreichere Phänotypisierungen, wobei alle Pi-MZ- und Pi-MS-Phänotypen erfaßt werden müßten, sind nötig, um mehr Klarheit zu erhalten. Es kann durchaus sein, daß der wahrscheinlich vorhandene Einfluß des mäßigen A-1-AT-Mangels bei der Entwicklung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung statistisch nicht in Erscheinung tritt.

Etwas kontrovers sind die Ergebnisse in der Literatur: Im Einklang mit unseren Ergebnissen findet eine Reihe von Autoren

keine erhöhte Häufigkeit chronisch obstruktiver Lungenerkrankungen bei Probanden mit mäßigem A-1-AT-Mangel, wenn die Abgrenzung des mäßigen A-1-AT-Mangels mittels einer quantitativen Methode wie bei uns vorgenommen wurde (16, 36, 80, 87, 95, 109), doch auch nicht bei Abgrenzung mittels Phänotypisierung (7, 9, 33, 66, 88, 91, 112, 114, 117). Chan-Yeung und Mitarbeiter (7) untersuchten dabei 1138 Arbeiter in Sägemühlen und Getreidespeichern, also an staubbelasteten Arbeitsplätzen. Morse et al. (87, 88) hatten ein Kollektiv von 3000 Bewohnern einer Gemeinde. Auch unter der Berücksichtigung des unterschiedlichen Alters, Geschlechts und der Rauchgewohnheiten (88) oder der Ergebnisse spezieller Untersuchungsmethoden wie Flow-Volume- und Closing-Volume-Parameter (66) war die Prävalenz nicht erhöht.

Allerdings stellen - im Gegensatz zu unseren Ergebnissen - einige Autoren doch eine erhöhte Häufigkeit an Hinweisen für chronisch obstruktive Lungenerkrankungen fest bei Probanden mit mäßigem A-1-AT-Mangel im Vergleich zu Probanden mit normalwertigem A-1-AT, und zwar sowohl bei Abgrenzung der Defektproteinopathie mittels quantitativer Methoden (43, 83, 84, 85, 90, 103) als auch mittels Phänotypisierung (10, 17, 24, 38, 39, 51, 52, 60, 113). Insbesondere gelang dies bei Rauchern (10, 51, 60, 83), doch auch bei Nichtrauchern (10, 38, 39).

4.4.2. Häufigkeit des mäßigen A-1-AT-Mangels bei Probanden mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen.

Kollektiv von 776 Arbeitern einer Maschinenfabrik:

Die Erstuntersuchung ergab bei Probanden mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen vom Typ 2, nicht hingegen vom Typ 1 oder Typ 3, signifikant häufiger eine Trypsin-Hemmkapazität des Serums unter 750 IU/L als bei den Probanden ohne Hinweise auf eine Bronchial-Lungen-Erkrankung. Anläßlich der Zweituntersuchung sieben Jahre später konnte dieser Befund nicht mehr bestätigt werden. Unter den pathologischen Bronchitis-Typen 1-3 maßen wir eher seltener mäßiggradig erniedrigte Trypsin-Hemmkapazitäten des Serums. Dies spricht gegen die These, der mäßige A-1-AT-Mangel sei ein Faktor in der Entwicklung chronisch obstruktiver Lungenerkrankungen.

Kollektiv von 57 Patienten mit Asthma, Emphysem oder chronischer Bronchitis einer pulmonologischer Abteilung:

Dieses Kollektiv enthielt zwei Probanden mit hochgradigem A-1-AT-Mangel und einen mit einer mäßig erniedrigten Trypsin-Hemmkapazität des Serums (< 750 IU/L). Selbst eine Grenzziehung gegenüber dem Normbereich bei 1000 IU/L ergäbe nur drei Patienten (= 5,3 %) mit mittelgradig erniedrigter Hemmkapazität. Im Vergleich dazu fanden wir im Kollektiv der 776 Arbeiter einer Maschinenfabrik in 8,1 % der Fälle,

also wesentlich häufiger, mäßiggradig erniedrigte A-1-AT-Werte.

Dies deuten wir als Hinweis dafür, daß ein Anstieg des A-1-Antitrypsins im Serum erfolgt ist durch chronisch-entzündliche Prozesse, die im Patientenkollektiv in verstärktem Ausmaß anzunehmen sind; insbesondere deshalb, weil der durchschnittliche A-1-AT-Wert in diesem Kollektiv (1298 IU/L) deutlich höher liegt als bei den 776 Arbeitern (1026 IU/L). Im Schrifttum sind mehrmals erhöhte Durchschnittswerte des A-1-AT im Serum bei Patienten mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen gegenüber einem Kollektiv gesunder Personen beschrieben.(3, 32, 37, 56, 94).

Eine falsche Klassifizierung von Probanden mit an sich (heterozygot) vererblichen, mittelgradigen A-1-AT-Mangelzuständen infolge erhöhter aktueller A-1-AT-Werte kann dafür verantwortlich sein, daß man in einem Kollektiv mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen keine erhöhte Häufigkeit an mäßiggradig erniedrigten Trypsin-Hemmkapazitäten des Serums nachweist. Der genetische Defekt wird durch die entzündungsbedingte Stimulation maskiert. Die Phänotypisierung könnte eine Klärung herbeiführen.

Diese Auffasung steht im Einklang mit Ergebnissen anderer Autoren, die ebenfalls mit einer quantitativen Methode den mäßigen A-1-AT-Mangel abgegrenzt hatten (32, 37, 118). Doch auch bei Abgrenzung der Mangelzustände mittels Phänotypisierung erhielten einige Autoren ähnliche Ergebnisse (22, 50, 96, 110). Klasen und Mitarbeiter (50) fanden selbst bei 563 Patienten mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen

im Vergleich mit 708 gesunden Probanden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit der Phänotypen Pi-MS und Pi-MZ. Probanden mit allergisch-respiratorischen Erkrankungen zeigten nach Angaben in der Literatur keine erhöhte Häufigkeit des mäßigen A-1-AT-Mangels gegenüber einem Kontrollkollektiv (1, 46, 104, 106). Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen fanden allerdings Lieberman und Mitarbeiter (68) bei 66 Emphysempatienten eine erhöhte Anzahl "Heterozygoter", worunter sie Probanden mit mittelgradigem A-1-AT-Mangelzustand verstanden. An einem größeren Kollektiv (69) ergab sich gegenüber einem Normalkollektiv sogar eine Signifikanz. Die Abtrennung des A-1-AT-Mangels erfolgte wie bei uns mit einer quantitativen Methode. Diese Ergebnisse wurden auch bei Anwendung der Phänotypisierung von einer Reihe von Autoren bestätigt (3, 12, 14, 55, 56, 67, 81, 82, 86, 100). Vor allem für die Pi-MZ-Phänotypen konnte eine größere Häufigkeit bei Patienten mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen statistisch gesichert werden, während dies für die Pi-MS-Phänotypen nur wenigen Autoren gelang (67, 82). Ein Grund für die teils sehr unterschiedlichen Ergebnisse mögen unterschiedliche Kriterien sein, die zur Diagnosestellung chronisch obstruktiver Lungenerkrankungen verwendet wurden, worauf z. B. Shigeoka et al. (100) aufmerksam machten.

4.4.3. Zur Bedeutung inhalativer Noxen beim mäßigen A-1-AT-mangel:

Wie unter 4.4.1. und 4.4.2. bereits ausgeführt, konnte in dieser Arbeit der mäßige A-1-AT-Mangel als Risikofaktor für die Entstehung chronisch obstruktiver Lungenerkrankungen statistisch nicht gesichert werden. Wir konnten deshalb auch keinen Hinweis auf einen Synergismus von inhalativen Noxen und mäßigem A-1-AT-Mangel erkennen. Gerade bei Nichtrauchern und Probanden mit geringer Staubbelastung erschien der Einfluß des mäßigen A-1-AT-Mangels auf die Prävalenz chronisch obstruktiver Lungenerkrankungen am größten.

5. Zusammenfassung:

In dieser Arbeit sollte untersucht werden, inwieweit der mäßige Alpha-1-Antitrypsin-Mangel innerhalb der multifaktoriellen Genese der chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen eine Rolle spielt.

Das A-1-AT bestimmten wir enzymatisch mit Hilfe der Trypsin-Hemmkapazität des Serums. Bei erniedrigten A-1-AT-Werten erfolgte in einzelnen Fällen eine Phänotypisierung.
776 Arbeiter einer Maschinenfabrik mit Gießerei hatten für eine Quer- und Längsschnittstudie zweimal innerhalb von 6 Jahren an einem ausführlichen Untersuchungsprogramm teilgenommen. Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen diagnostizierten wir mittels anamnestisch-klinischer und funktionsanalytischer Befunde. Mit Hilfe von Staubsummenwerten schätzten wir die Staubbelastung am Arbeitsplatz. Die Rauchgewohnheit und das Alter ergab sich aus den erstellten Anamnesebögen. Darüberhinaus maßen wir bei 57 Patienten mit Asthma, Emphysem oder chronischer Bronchitis die Trypsin-Hemmkapazität des Serums, um A-1-AT-Mangelzustände abzugrenzen.

Von den 776 Arbeitern wiesen 63 Probanden Trypsin-Hemmkapazitäten zwischen 300 IU/L und 750 IU/L auf und wurden als Gruppe mit mäßigem A-1-AT-Mangel betrachtet. Die Defektproteinopathie fanden wir im Arbeiterkollektiv seltener mit zunehmendem Alter und bei starken Rauchern im Vergleich zu Probanden, die weniger rauchten. Eine möglicherweise eingetretene Selbstselektion wird diskutiert. Die 63 Arbeiter mit mäßigem A-1-AT-Mangel hatten im Vergleich zu Probanden mit normalwertigem A-1-AT

bei der Erstuntersuchung häufiger chronisch obstruktive Lungenerkrankungen, insbesondere, wenn sie nicht rauchten und nur gering staubbelastet waren. Die Zweituntersuchung ließ hingegen seltener Bronchitismerkmale bei Probanden mit der Defektproteinopathie erkennen.

Nur Arbeiter mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen vom Typ 2 wiesen bei der Erstuntersuchung im Vergleich zu Probanden ohne Bronchitis signifikant häufiger einen mäßigen A-1-AT-Mangel auf. Die Zweituntersuchung hingegen ergab seltener erniedrigte Trypsin-Hemmkapazitäten des Serums unter Probanden mit Bronchitismerkmalen. Von den 57 Patienten mit Asthma, Emphysem oder chronischer Bronchitis maßen wir zweimal eine hochgradig und nur einmal eine mäßiggradig erniedrigte Trypsin-Hemmkapazität des Serums.

Somit fanden wir keine sicheren Hinweise zur Stützung der These, der mäßige A-1-AT-Mangel sei ein Faktor in der Entwicklung chronisch obstruktiver Lungenerkrankungen. Allerdings kann ein Anstieg der A-1-AT-Konzentrationen im Serum durch entzündliche Prozesse normale A-1-AT-Werte vorgetäuscht und falsche Klassifizierungen von vererblichen A-1-AT-Mangelzuständen verursacht haben. Auch ist es denkbar, daß der mäßige A-1-AT-Mangel als wohl schwacher Einflußfaktor in der Entwicklung bronchopulmonaler Erkrankungen gegenüber so gravierenden Noxen wie dem Rauchen und der Staubbelastung am Arbeitsplatz nicht zum Tragen kommt.

Zur endgültigen Klärung der Frage, ob mäßiger A-1-AT-Mangel bei beruflicher und sonstiger Exposition inhalativer Noxen eine pathogenetische Rolle spielt, sollte die Messung der Trypsin-Hemmkapazität des Serums mit der Phänotypisierung verbunden werden

6. Literaturverzeichnis:

1. Altay Cigdem, Saraclar Yildiz, Say Burhan, Gogus S.: Serum Alpha-1-Antitrypsin in Allergic Respiratory Disorders. Ann. Allergy 31: 420-422, 1973.

2. Arnaud P., C. Chapuis-Cellier, P. Vittoz, R. Creyssel: Alpha-1-Antitrypsin Phenotypes in Lyon, France. Hum. Genet. 39: 63-68, 1977.

3. Barnett Th. B., Gottovi D., Johnson A. M.: Protease Inhibitors in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am. Rev. Resp. Dis. 111: 587-593, 1975.

4. Barrett A. J., Starkey P. M., Munn E. A.: The Unique Nature of the Interaction of Alpha-2-Macroglobulin with Proteinases. In: Bayer-Symposium V, Proteinase Inhibitors, ed. Fritz et al.: Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1974, S. 72-77.

5. Black L. F., Kueppers F.: Alpha-1-Antitrypsin Deficiency in Nonsmokers. Am. Rev. Resp. Dis. 117: 421-428, 1978.

6. Chandrasekhar A. J., Feldhake C. (intr. by Cugell D. W.): Pseudo-Hypo-Alpha-1-Antitrypsinemia Secondary to Hyperlipemia. Clinical Research 21: 658, 1973.

7. Chan-Yeung Moira, Ashley M. J., Corey P., Maledy H.: Pi-Phenotypes and the Prevalence of Chest Symptoms and Lung Function Abnormalities in Workers Employed in Dusty Industries. Am. Rev. Resp. Dis. 117: 239-245, 1978.

8. Cegla U. H., Huebner M.: Das Verhalten von Alpha-1-Antitrypsin und Alpha-2-Makroglobulin beim Menschen nach i.v.-Injektion von 25 000 IE Trasylol. Klin. Wschr. 52: 553-554, 1974.

9. Cole R. B., Nevin N. C., Blundell G., Merrett J. D., McDonald J. R., Johnston W. P.: Relation of Alpha-1-Antitrypsin Phenotype to the Performance of Pulmonary Function Tests and to the Prevalence of Respiratory Illness in a Working Population. Thorax 31: 149-157, 1976.

10. Cooper D. M., Hoeppner V., Cox D., Zamel N., Bryan A. C., Levison H.: Lung Function in Alpha-1-Antitrypsin Heterozygotes (Pi-Type MZ). Am. Rev. Resp. Dis. 110: 708-715, 1974.

11. Cox D. W.: A New Deficiency Allele of Alpha-1-Antitrypsin: Pi-M_{Malton}. Protides of Biological Fluids, 23 Coll.: 375-378, 1975.

12. Cox D. W., Hoeppner V. H., Levison H.: Protease Inhibitors in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The Alpha-1-Antitrypsin Heterozygote Controversy. Am. Rev. Resp. Dis. 113: 601-606, 1976.

13. DFG-Forschungsbericht "Chronische Bronchitis und Staubbelastung am Arbeitsplatz. Harald-Boldt-Verlag KG Boppard 1975.

14. Endres P., Birkenmeier J., Ferdinand R.: Zur Häufigkeit der Alpha-1-Antitrypsin-Phänotypen bei Patienten mit chronisch unspezifischen Lungenerkrankungen. Verh. Ges. Lungen Forsch. 6: 245-250, 1976/77.

15. Eriksson Sten: Pulmonary Emphysema and Alpha-1-Antitrypsin Deficiency. Acta med. Scand. 175: fasc. 2, 197-205, 1964.

16. Eriksson Sten: Studies in Alpha-1-Antitrypsin Deficiency. Acta med. Scand. 177, Suppl. 432: 1-85, 1965.

17. Eriksson Sten, Moestrup T., Hägerstrand I.: Liver, Lung and Malignant Disease in Heterozygous (Pi MZ) Alpha-1-Antitrypsin Deficiency. Acta med. Scand. 198: 243-247, 1975.

18. Evans H. E., Levi M., Mandl I.: Serum Enzyme Inhibitor Concentration in the Respiratory Distress Syndrome. Am. Rev. Resp. Dis. 101: 359-363, 1970.

19. Fagerhol M. K.: Serum Pi-Types in Norwegians. Acta path. et microbiol. scand. 70: 421-428, 1967.

20. Fagerhol M. K.: The Pi-System, Genetic Variants of Serum Alpha-1-Antitrypsin. Ser. Haemat. (Kbh.) I,1: 153-161, 1968.

21. Fagerhol M. K.: Quantitative Studies on the Inherited Variants of Serum Alpha-1-Antitrypsin. Scand. J. clin. Lab. Invest. 23: 97-103, 1969.

22. Fagerhol M. K., Hague H. F.: Serum Pi types in patients with pulmonary diseases. Acta Allergol. 24: 107-114, 1969

23. Fagerhol M. K., Laurell C. B.: The Pi System-inherited Variants of Serum Alpha-1-Antitrypsin. Progr. med. Genet. 7: 96-111, 1970.

24. Fallat R. J., Powell M. R., Kueppers F., Lilker E.: 133-Xenon Ventilatory Studies in Alpha-1-Antitrypsin Deficiency. J. Nucl. Med. 14: 5, 1973.

25. Feldmann G., Bignon J., Chahinian P.: The Liver in Alpha-1-Antitrypsin Deficiency. Digestion 10: 162-174, 1974.

26. Ferlinz R.: Die Ätiologie der chronischen Bronchitis. In: Chronische Bronchitis, Redaktion E. Kuntz. J. F. Lehmanns Verlag München 1975, 23-34.

27. Fritz Hans, Ivar Trautschold, Werle E.: Protease Inhibitoren. In: Methoden der enzymatischen Analyse, Band 1, 3. Auflage. Hrsg: H. U. Bergmeyer, Verlag Chemie, Weinheim (Bergstr.), 1974, S. 1105-1122.

28. Fruhmann G.: Exogene und endogene Faktoren in der Ätiologie chronisch unspezifischer Atemwegserkrankungen. Med. Klin. 63: 1288-1295, 1968.

29. Fruhmann G., Fritz H., Bergstermann G.: Homozygot vererbter Alpha-1-Antitrypsinmangel mit Lungenemphysem, Cor pulmonale und Gicht. Klin. Wschr. 52: 80-89, 1974.

30. Fruhmann G., Specht H., Prochazka R.: Chronische Bronchitis und Staubkonzentration am Arbeitsplatz (Arbeitsmedizinische Reihenuntersuchungen in einer Maschinenfabrik mit Gießerei). Münch. med. Wschr. 118: 209-212, 1976.

31. Ganrot P. O., Bjerre B.: Alpha-1-Antitrypsin and Alpha-2-Macroglobulin Concentration in Serum during Pregnancy. Acta obstet. gynec. scand. 46: 126-137, 1967.

32. Geisler L., Bachmann G. W., Laumen F., Nolte D., Wentzel H., Rost H.-D.: Alpha-1-Antitrypsin und Immunglobuline bei chronisch unspezifischen Lungenerkrankungen und Lungentuberkulose. Dtsch. med. Wschr. 97: 329-335, 1972.

33. Gelb A. F., Klein E., Lieberman J.: Pulmonary Function in Nonsmoking Subjects with Alpha-1-Antitrypsin Deficiency (MZ Phenotype). Amer. J. Med. 62: 93-98, 1977.

34. Genz Th., Martin J.-P., Cleve H.: Classification of Alpha-1-Antitrypsin (Pi) Phenotypes by Isoelectrofocusing. Distinction of Six Subtypes of the Pi-M-Phenotype. Hum. Genet. 38: 325-332, 1977.

35. Gräfenberg E.: Der Antitrypsingehalt des mütterlichen Blutserums während der Schwangerschaft als Reaktion auf tryptische Einflüsse der Eioberfläche. Münch. med. Wschr. 56: 702-704, 1909.

36. Guenter C. A., Welch M. H., Ferguson S., Henderson L., Hammersten J. F.: Alpha-1-Antitrypsin Deficiency: Heterozygosity, Intermediate Levels, and Pulmonary Disease. Chest 59: 16S-17S, 1971.

37. Haas Ch.: Frühes Lungenemphysem und Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (Untersuchung an 222 Fällen von respiratorischer Insuffizienz). Münch. med. Wschr. 116: 673-676, 1974.

38. Hall W., Hyde R., Schwartz R., Webb D., Schoenewald M.: Quantification of Small Airway Disease in Heterozygotes for Serum Alpha-1-Antitrypsin (AAT) Deficiency. Clinical Research 21: 661, 1973.

39. Hall W. J., Hyde R. W., Schwartz R. H., Mudholkar B. S., Webb D. R., Chaubey Y. P., Townes Ph. L.: Pulmonary Abnormalities in Intermediate Alpha-1-Antitrypsin Deficiency. J. clin. Invest. 58: 1069-1077, 1976.

40. Häußinger K., Fruhmann G., Fuchs G.: Erfolg einer arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchung. Münch. med. Wschr. 116: 723-730, 1974.

41. Heimburger N.: Biochemistry of Proteinase Inhibitors from Human Plasma: A Review of Recent Development. In: Proteinase Inhibitors (Proceedings of the 2nd International Research Conference). Ed. Fritz H. et al., Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New-York 1974, S. 14-22.

42. Hepper N. G., Muhm J. R., W. C. Sheehan, F. Kueppers, K. P. Offord: Roentgenographic Study of Chronic Obstructive Pulmonary Disease by Alpha-1-Antitrypsin Phenotype. Mayo Clin. Proc. 53: 166-172, 1978.

43. Heuckenkamp P.-U., Meier J., Zöllner N.: Die Trypsinhemmung in unausgewählten Sera eines poliklinischen Patientengutes. Pneumonologie 148: 303-309, 1973.

44. Higgins M., Keller J.: Familial Occurrence of Chronic Respiratory Disease and Familial Resemblance in Ventilatory Capacity. J. Chron. Dis. 28: 239-254, 1975.

45. Homer G. M., Zipf R. E., Hieber Th. E., Katchman B. J.: The Trypsin Inhibited Capacity of Serums in Normal and Diseased States. Am. J. Clin. Path. 34: 99-10), 1960

46. Ihrig J., Schwartz H. J., Rynbrandt D. J., Kleinerman J.: Serum Trypsin Inhibitory Capacity and Pi Phenotypes. II. Prevalence of Alpha-1-Antitrypsin Deficiency in an Allergy Population. Am. J. Clin. Path. 64: 297-303, 1975.

47. Jacobsson K.: Studies on the Trypsin and Plasmin Inhibitors in Human Blood Serum. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 7, Suppl. 14: 55-102, 1955.

48. Kahn M. J. P., Schandevijl W., Philipi G., Frank H. L. L.: The Contribution of Alpha-1-Antitrypsin to the total Antitrypsin Activity of Human Serum. A Study of Two Phenotype Pi-OO-Individuals. Clin. Chim. Acta 80: 513-518, 1977.

49. Kellermann G., Walter H.: Investigations on the Population Genetics of the Alpha-1-Antitrypsin Polymorphism. Humangenetik 10: 145-150, 1970.

50. Klasen E. C., Franken C., Volkers W. S., Bernini L. F.: Population Genetics of Alpha-1-Antitrypsin in the Netherlands. Description of a New Electrophoretic Variant. Hum. Genet. 37: 303-313, 1977.

51. Klayton R., Fallat R., Cohen A. B.: Determinants of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Patients with Intermediate Levels of Alpha-1-Antitrypsin. Am. Rev. Resp. Dis. 112: 71-75, 1975.

52. Kozarevic D., M. Laban, M. Budimir, N. Vojvodic, A. Roberts, T. Gordon, D. L. McGee: Intermediate Alpha-1-Antitrypsin Deficiency and Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Yougoslavia. Am. Rev. Resp. Dis. 117: 1039-1043, 1978.

53. Kueppers F., Bearn A. G.: A Possible Experimental Approach to the Association of Hereditary Alpha-1-Antitrypsin Deficiency and Pulmonary Emphysema. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 121: 1207-1209, 1966.

54. Kueppers F.: Genetically Determined Differences in the Response of Alpha-1-Antitrypsin Levels in Human Serum to Typhoid Vaccine. Hum. Genet. 6: 207-214, 1968.

55. Kueppers F., Fallat R., Larson R. K.: Obstructive Lung Disease and Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Gene Heterozygosity. Science 165: 899, 1969.

56. Kueppers F., Dönhardt A.: Obstructive Lung Disease in Heterozygotes for Alpha-1-Antitrypsin Deficiency. Ann. Int. Med. 80: 209-212, 1974.

57. Kueppers F., Black L. F.: Alpha-1-Antitrypsin and its Deficiency. Am. Rev. Resp. Dis.: 110: 176-194, 1974.

58. Lange H.-J., Reiter R.: Datenerfassung und Methodik der statistischen Auswertung. In: DFG-Forschungsbericht "Chronische Bronchitis und Staubbelastung am Arbeitsplatz". Harald-Boldt-Verlag KG Boppard 1975. S. 119-133.

59. Larson R. K., Barman M. L., Kueppers F., Fudenberg H. H.: Genetic and Environmental Determinants of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Ann. Int. Med. 72: 627-632, 1970.

60. Larsson C., Eriksson S., Dirksen H.: Smoking and Intermediate Alpha-1-Antitrypsin Deficiency. Brit. med. J. 2: 922-925, 1977.

61. Laurell C.-B., Eriksson S.: The Electrophoretic Alpha-1-Globulin Pattern of Serum in Alpha-1-Antitrypsin Deficiency. Scand. J. clin. Lab. Invest. 15: 132-140, 1963.

62. Laurell C.-B.: Quantitative Estimation of Proteins by Electrophoresis in Agarose Gel Containing Antibodies. Analyt. Biochem. 15: 45-52, 1966.

63. Laurell C.-B., Kullander S., Thorell J.: Effect of Administration of a Combined Extrogen-Progesteron in Contraceptive on the Level of Individual Plasma Proteins. Scand. J. clin. Invest. 21: 337-343, 1967.

64. Laurell C.-B.: Variation of the Alpha-1-Antitrypsin Level of Plasma. In Pulmonary Emphysema and Proteolysis; Ed. Mittman C.; Academic Press, New York, 1972, 161-166.

65. Lebas M. J., Hayem A., Martin J.-P.: Génétique. - Etude des Variants génétiques de l'alpha-1-antitrypsine en immunoélectrofocalisation bidimensionelle. C. R. Acad. Sc. Paris 278 Série D, 2359-2361, 1974.

66. Lebowitz M. D., R. J. Knudson, J. O. Morse, D. Armet: Closing Volume and Flow Volume Abnormalities in Alpha-1-Antitrypsin Phenotype Groups in a Community Population. Am. Rev. Resp. Dis. 117: 179-180, 1978.

67. Levy D. A., Cohen B. H., Kreiss P., Menkes H. A.: Pi Types, Trypsin Inhibitory Capacity Levels and Pulmonary Function. In: L'alpha-1-antitrypsine et le système Pi. Ed. Martin J. P., Paris, INSERN, 1975, S. 19-30.

68. Lieberman J.: Heterozygous and Homozygous Alpha-1-Antitrypsin Deficiency in Patients with Pulmonary Emphysema. New Engl. J. Med. 281: 279-284, 1969.

69. Lieberman J., Mittman C., Schneider A.S.: Screening for Homozygous and Heterozygous Alpha-1-Antitrypsin Deficiency. Protein Electrophoresis on Cellulose Acetate Membrane. J. Amer. med. Ass. 210: 2055-2060, 1969.

70. Lieberman J., Mittman C.: Screening for Heterozygous Alpha-1-Antitrypsin Deficiency. II. Effect of Other Serum Protein Abnormalities. Ann. Int. Med. 73: 9-13, 1970.

71. Lieberman J., Mittman C., Kent J. R.: Screening for Heterozygous Alpha-1-Antitrypsin-Deficiency. III. A Provocative Test with Diethylstilbestrol and Effect of Oral Contraceptives. J. Amer. med. Ass. 217: 1198, 1971.

72. Lieberman J., L. Gaidulis, B. Garoutte, C. Mittman: Identification and Characteristics of the Common Alpha-1-Antitrypsin Phenotypes. Chest 62: 557-564, 1972.

73. Lieberman J., Mittman C.: Dynamic Response of Alpha-1-Antitrypsin Variants to Diethylstilbestrol. Am. J. Hum. Gen. 25: 610-617, 1973.

74. Lieberman J., Kaneshiro W., Gaidulis L.: Interference with Alpha-1-Antitrypsin Studies in stored serum by presumed bacterial proteases. J. Lab. clin. Med. 86,1: 7-16, 1975.

75. Lieberman J.: Elastase, Kollagenase, Emphysema and Alpha-1-Antitrypsin Deficiency. Chest 70: 62-66, 1976.

76. Lieberman J., Gaidulis L., Klotz S. D.: A New Deficient Variant of Alpha-1-Antitrypsin (M_{Duarte}). Inability to detect the Heterozygous State by Antitrypsin Phenotyping. Am. Rev. Resp. Dis. 113: 32-36, 1976.

77. Mancini G., Carbonara A. O., Heremans J. F.: Immunochemical Quantitation of Antigens by Single Radial Immunodiffusion. Immunochemistry 2: 235-254, 1965.

78. Martin J.-P., Sesboue R., Ropartz C.: Pi M_{Rouen} Phenotype in a Pi-O subject. Protides of Biological Fluids, 23rd Coll., 1975, S. 371-373.

79. Mathis R. K., Freier E. F., Hunt C. E., Krivit W., Sharp H. L.: Alpha-1-Antitrypsin in the Respiratory Distress Syndrome. New Engl. J. Med. 288: 59-64, 1973.

80. Maxwell K. W., Renzetti A. D., Schmidt C. D., Carlquist J. H., Pryor A.: Alpha-1-Antitrypsin Heterozygosity and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am. Rev. Resp. Dis. 103: 874-875, 1971.

81. Mittman C., Rumsfeld J. A., Lieberman J.: Abnormal Pi Phenotypes in Patients with Chronic Bronchitis and Emphysema. Clinical Research 21: 668, 1973.

82. Mittman C., Barbela T., Lieberman J.: Antitrypsin Deficiency and Abnormal Protease Inhibitor Phenotypes. Arch. Environ. Health 27: 201-206, 1973.

83. Mittman C., J. Lieberman, F. Marasso, A. Miranda: Smoking and Chronic Obstructive Lung Disease in Alpha-1-Antitrypsin Deficiency. Chest 60: 214-221, 1971.

84. Mittman C., J. Lieberman, A. Miranda, F. Marasso: Pulmonary Disease in Intermediate Alpha-1-Antitrypsin Deficiency. In: Pulmonary Emphysema and Proteolysis. Ed. C. Mittman. Academic Press, New York-London, 1972, S. 33.

85. Mittman C., T. Barbela, J. Lieberman: Alpha-1-Antitrypsin Deficiency as an Indicator of Susceptibility to Pulmonary Disease. Journal of Occupational Medicine 15: 33-38, 1973.

86. Mittman C., Lieberman J., Rumsfeld J.: Prevalence of Abnormal Protease Inhibitor Phenotype in Patients with Chronic Obstructive Lung Disease. Am. Rev. Resp. Dis. 109: 295-296, 1974.

87. Morse J. O., Lebowitz M. D., Knudson R. J., Burrows B.: A Community Study of the Relation of Alpha-1-Antitrypsin Levels to Obstructive Lung Disease. New Engl. J. Med. 292: 278-281, 1975.

88. Morse J. O., Lebowitz M. D., Knudson R. J., Burrows B.: Relation of Protease Inhibitor Phenotypes to Obstructive Lung Diseases in a Community. New Engl. J. Med. 296: 1190-1194, 1977.

89. Ohlsson K.: Neutral Leucocyte Proteases and Elastase Inhibited by Plasma Alpha-1-Antitrypsin. Scand. J. clin. Lab. Invest. 28: 251-253, 1971.

90. Ostrow D. N., Cherniack R. M.: The Mechanical Properties of the Lungs in Intermediate Deficiency of Alpha-1-Antitrypsin. Am. Rev. Resp. Dis.: 106: 377-383, 1972

91. Patterson C. D., Mackenthum A., Hammarsten J. F., et al.: Pi MZ Subjects and Pulmonary Disease. Am. Rev. Resp. Dis. 113, Suppl.: 158, 1976.

92. Pierce J. A., Eradio B., Dew T. A.: Antitrypsin Phenotypes in St. Louis. J. Amer. Med. Ass. 231: , 1975.

93. Rasche B., Marcic I.: Langzeituntersuchungen des Alpha-1-Antitrypsingehaltes und der Inhibitorkapazität des Serums bei Patienten mit Alpha-1-Antitrypsindefizit. Pneumonologie 149: 157-166, 1973.

94. Rasche B.: Über die Bedeutung der proteolytischen und antiproteolytischen Aktivität für die Pathogenese der chronisch obstruktiven Bronchitis und des Lungenemphysems (Untersuchung im Bronchialschleim). Prax. Pneumonol. 28: 833-840, 1974.

95. Richardson R. H., Guenter C. A., Welch M. H., Hyde R. M., Hammersten J. F.: The Pattern of Inheritance of Alpha-1-Antitrypsin Deficiency and Associated Pulmonary Disease. Am. Rev. Resp. Dis.100: 619, 1969.

96. Roberts A., Kagan A., Rhoads G. G., Pierce J. A., Bruce R. M.: Antitrypsin and Chronic Obstructive Pulmonary Disease among Japanese-American Men. Chest 72: 489-491, 1977.

97. Rynbrandt D. J., Ihrig J., Kleinerman J.: Serum Trypsin Inhibitory Capacity and Pi Phenotype. I. Methods and Control Values. Am. J. Clin. Path. 63: 251-260, 1975

98. Sachs L.: Statistische Methoden, ein Soforthelfer. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1976.

99. Senior R. M.: Huebner P. F., Pierce J. A.: Serum Elastase Inhibitory Capacity as a Measure of Serum Alpha-1-Antitrypsin Concentration. In: Pulmonary Emphysema and Proteolysis, ed. C. Mittman, Academic Press, New York - London, 1972.

100. Shigeoka J. W., Hall W. J., Hyde R. W., Schwartz G. S., Mudholkar G. S., Speers D. M., Lim C.-C.: The Prevalence of Alpha-1-Antitrypsin Heterozygotes (Pi MZ) in Patients with Obstructive Pulmonary Disease. Am. Rev. Resp. Dis. 114: 1077-1084, 1976.

101. Smidt U.: Bronchitis und Staubbelastung am Arbeitsplatz. Ergebnisse der Studie der Deutschen Forschungsgemeinschaft. Prax. Pneumonol. 29: 412-418, 1975.

102. Sun T., Kurtz S., Copeland B. E.: Alpha-1-Antitrypsin Deficiency and Pulmonary Disease. Am. J. Clin. Path. 62: 725, 1974.

103. Szczeklik A., Stankowska K., Frydecka I.: Cardiopulmonary Function in Alpha-1-Antitrypsin Heterozygotes exposed to Severe Air Pollution. Am. Rev. Resp. Dis. 107: 289, 1973.

104. Szczeklik A., Turowska B., Czerniawska-Mysik, Opolsk Nizankowska: Serum Alpha-1-Antitrypsin in Bronchial Asthma. Am. Rev. Resp. Dis. 109: 487, 1974.

105. Schultze H. E., Heide K., Haupt H.: Alpha-1-Antitrypsin aus Humanserum. Klin. Wschr. 40: 427-429, 1962.

106. Schwartz R. H., Johnston D. E., Talamo R. C., Dreyfuss E. M. Van Ess J.: Alpha-1-Antitrypsin Protease Inhibitor Types in Recurrent and Chronic Lung Disease of Childhood. Journal of Allergy 51: 85, 1973.

107. Schwick H. G., Heimburger N., Haupt H.: Antiproteasen des Humanserums. Zschr. inn. Med. 21: 193-198, 1966.

108. Sharp H. L., Bridges R. A., Krivit W., Freier E. F.: Cirrhosis associated with alpha-1-antitrypsin deficiency: A previously unrecognized inherited disorder. J. Lab. & Clin Med. 73,6: 934-939, 1969.

109. Talamo R. C., Allen J. D., Kahan M. G., Austen: Hereditary Alpha-1-Antitrypsin Deficiency. New Engl. J. Med. 278: 345-351, 1968.

110. Talamo R. C., Langley C. E., Levine B. W., Kazemi H.: Genetic vs. Quantitative Analysis of Serum Alpha-1-Antitrypsin. New Engl. J. Med. 287: 1067-1069, 1972.

111. Talamo R. C., Langley C. E., Reed C. E., Makino S.: Alpha-1-Antitrypsin Deficiency: A Variant with no Detectable Alpha-1-Antitrypsin. Science 181: 70-71, 1973.

112. Talamo R. C., W. M. Thurlbeck: Alpha-1-Antitrypsin Pi-Types in Postmortem Blood. Am. Rev. Resp. Dis. 112: 201-107, 1975.

113. Vance J. C., Hall W. J., Schwartz R. H., Hyde R. W., Roghmann K. J., Mudholkar G. C.: Heterozygous Alpha-1-Antitrypsin Deficiency and Respiratory Function in Children. Pediatrics 60: 263, 1977.

114. Varpela E., Standertskjöld-Nordenstam, Tarkka P., Riihimäki E.: Pulmonary Circulation in Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Investigated by Cinedensigraphy. Scand. J. Resp. Dis. 56: 312-320, 1975.

115. Vogel R., Trautschold I., Werle E.: Natürliche Proteinasen-inhibitoren, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1966.

116. Walker I. D., Davidson J. F., Young P., Conkie J. A.: Effect of Anabolic Steroids on Plasma Antithrombin III. Alpha-2-Macroglobulin and Alpha-1-Antitrypsin Levels. Thrombos. Diathes. Haemorrh. 34: 106, 1975.

117. Webb. D. R., Hyde R. W., Schwartz R. H., Hall W. J., Condemi J. J., Townes P. L.: Serum Alpha-1-Anti-trypsin Variants. Prevalence and Clinical Spiro-metry. Am. Rev. Resp. Dis. 108: 918-925, 1973.

118. Welch M. H., Reinecke M. E., Hammersten J. F., Guenter C. A.: Antitrypsin Deficiency in Pulmonary Disease: The Significance of Intermediate Levels. Ann. Int. Med. 71: 533-542, 1969.

119. Young R. C., Headings V. E., Bose S., Harden K. A., Crockett E. E., Hackney R. L.: Alpha-1-Antitrypsin Levels in Sarcoidosis: Relationship to Disease Activity. Chest 64: 39-45, 1973.

L e b e n s l a u f

Als Sohn des Bäckermeisters Franz Liedl und seiner Frau Agnes, geb. Dötterl, wurde ich, Bernhard Liedl, am 12. November 1952 in Erbendorf/Oberpfalz geboren. Mein Bekenntnis ist römisch-katholisch.

Ich besuchte von 1959 bis 1965 die Volksschule in Erbendorf, von 1965 bis 1969 die Realschule in Neustadt/Waldnaab und von 1969 bis 1972 das Kepler-Gymnasium in Weiden mit dem Abschluß der Hochschulreife.

Seit dem Wintersemester 1972/73 studierte ich an der Ludwig-Maximilians-Universität München Humanmedizin. Nach 12 Semestern legte ich im Oktober 1978 das Staatsexamen ab. Die Approbation als Arzt erhielt ich am 27. Oktober 1978.

Bis zu meiner Einberufung zur Bundeswehr am 5. März 1979 arbeitete ich als Assistenzarzt bei dem Internisten Dr. med. Mögel in Abenberg. Nach meiner Wehrdienstzeit begann ich ab Juli 1980 eine chirurgische Ausbildung im Kreiskrankenhaus Dachau.